GLUKOSETOLERANZ UND INSULINFREISETZUNG BEI PATIENTEN MIT DIABETES MELLITUS UND BEI PATIENTEN MIT CHRONISCHER PANKREATITIS

vorgelegt von
Christine Eisenmann
aus
Freising
1984

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. N. Zöllner

GLUKOSETOLERANZ UND INSULINFREISETZUNG BEI PATIENTEN MIT DIABETES MELLITUS UND BEI PATIENTEN MIT CHRONISCHER PANKREATITIS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Christine Eisenmann
aus
Freising
1984

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter:	Priv.Doz.	Dr.med. H. Dörfler
Mitberichterstatter:	Prof.	Dr.med. N. Zöllner
Dekan:	Prof.	Dr.med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Dezember 1984

MEINEN ELTERN

I N H A L T S Ü B E R S I C H T

A) EINLEITUNG — Seite

1. Definition der chronischen Pankreatitis 1
2. Ätiologie und Pathogenese der chronischen Pankreatitis 1
3. Symptomatologie 6
4. Diagnostik und Therapie 7
5. Chronische Pankreatitis und Diabetes mellitus 10

B) EIGENE UNTERSUCHUNGEN - PATIENTEN UND METHODIK

1. Überlegungen zur Methodik 15
2. Patientenbeschreibung 17
3. Untersuchungsanordnung und Durchführung 22
4. Bestimmungsmethoden
   a) Insulin 23
   b) Glukose 24
5. Methodik der Berechnung 25

C) ERGEBNISSE

Auswertung der arteriellen Blutproben

1. Verlauf der arteriellen Insulin- und Glukosespiegel bei den stoffwechselgesunden Normalpersonen 27
2. Verlauf der arteriellen Insulin- und Glukosespiegel bei den Patienten mit manifestem Diabetes mellitus 28
3. Verlauf der arteriellen Insulin- und Glukosespiegel bei Patienten mit chronischer Pankreatitis und Diabetes mellitus 29

D) TABELLEN UND KURVEN 30

E) DISKUSSION 60

F) ZUSAMMENFASSUNG 68

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534920_0037

A) EINLEITUNG

1. Definition der chronischen Pankreatitis

Die Diagnose "chronische und chronisch rezidivierende Pankreatitis"unterliegt nach der Definition der Konferenz von Marseille im Jahre 1963 strengen Kriterien, und gehört so zu den selteneren entzündlichen Pankreaserkrankungen. Die akuten und akut rezidivierenden Formen treten nach CREUTZFELD und Mitarbeitern (1970) ca. fünf- bis achtmal häufiger auf. Nach den strengen Kriterien der Marseiller Definition (Sarles, 1965) unterscheidet man erstens die akute Pankreatitis, zweitens die rezidivierend akute Pankreatitis, drittens die chronisch rezidivierende Pankreatitis und viertens die chronische Pankreatitis. Die akute und rezdivierend akute Pankreatitis unterscheiden sich von der chronischen und chronisch rezidivierenden Form in erster Linie dadurch, daß die akuten Verlaufsformen in der Regel ohne funktionelle Defekte ausheilen, während die chronischen Formen progredient verlaufen und bleibende Organschäden hinterlassen selbst nach Ausschluß der ätiologischen Faktoren. Chronische Pankreatitiden zeigen bei verschiedener Ätiologie vergleichbare morphologische Veränderungen.

2. Ätiologieund Pathogenese der chronischen Pankreatitis

Der häufigste auslösende Faktor der chronischen Pankreatitis ist der chronische Alkoholabusus. In einer Studie über die Zusammenhänge zwischen Ernährungsgewohnheiten und Häufigkeiten von Pankreaserkrankungen (Sarles, 1965) findet sich die chronische Form vorwiegend in Ländern, in denen ein hoher Alkoholkonsum gepaart ist mit einer fett- und eiweißreichen Ernährung (z.B. Westeuropa, Südafrika und USA). Andererseits zeigen Studien, daß es bei einer Eiweißmangelernährung in Ländern wie Indien und Nigeria, ganz besonders aber bei Eiweißmangelernährung und zusätzlich bestehendem vermehrtem Alkoholkonsum (wie z.B. in

Brasilien und Uganda) gehäuft zum Auftreten von chronischen Pankreatitiden kommt (Sarles et al., 1976; Marks et al., 1972). Durch Ansteigen des Alkoholkonsums vor allem in den Ländern Mitteleuropas und in den USA kommt es zu einer ständigen Zunahme der durch Alkohol induzierten Pankreatitiden, der Prozentsatz beträgt derzeit in diesen Gebieten zwischen 60 und 90% (Amman und Sulser, 1976). Der erste Pankreatitisschub tritt im allgemeinen erst nach einem drei bis zwanzig Jahre dauerndem chronischen Alkoholmißbrauch auf. Die ersten Symptome sind jedoch schon nach zwei Jahren zu erwarten, so daß bereits vor der klinischen Manifestation eine Pankreasschädigung anzunehmen ist, und es sich damit also gemäß der Marseiller Definition bei der alkoholinduzierten Pankreatitis um eine chronisch progressive Form handelt (Marks et al., 1976; Sarles, 1964). SARLES und Mitarbeiter (1976) berichten über einen logarithmischen Anstieg des Erkrankungsrisikos mit der täglich aufgenommenen Alkoholmenge. Bisher war man davon ausgegangen, daß eine tägliche Menge von 80 g reinen Alkohol bei Männern und 50 g bei Frauen und darüber das Risiko für die Manifestation einer chronischen Pankreatitis deutlich ansteigen läßt. Zusätzlich begünstigt eine fett- und proteinreiche Ernährung die Entstehung einer chronischen Pankreatitis. Des weiteren wird auch eine genetische Disposition als Primärfaktor für die Krankheitsauslösung diskutiert (Sarles, 1973).

Pathogenetisch gesehen wirkt sich die Alkoholexposition am Pankreas ähnlich aus wie an der Leber. Histologisch findet man eine fettige Degeneration der Zellen, eine Hypertrophie und Hyperplasie des endoplasmatischen Reticulums mit Dilatation des Tubulussystems (Böcker und Seifert, 1972; Dürr, 1978). SARLES und Mitarbeiter (1971), die bei gleichzeitiger fett- und proteinreicher Nahrung Hunden und Ratten chronisch Alkohol zuführten, sahen bei diesen Tieren Pankreasveränderungen, die mit denen der chronischen Pankreatitis beim Menschen identisch sind.

Die zweithäufigste Ursache der chronischen Pankreatitis ist die Cholelithiasis. Nach einer von BODE (1975) verfaßten Zusammenstellung über die Häufigkeit der Cholelithiasis als Ursache der chronischen Pankreatitis schwanken die Angaben der einzelnen Untersucher zwischen 1 und 25%. Mit der Cholezystektomie ist es möglich, die auslösende Noxe zu beseitigen, somit ist eine vollständige Ausheilung möglich. Das Gallensteinleiden ist die häufigste Ursache bei der Auslösung einer akuten Pankreatitis. Pathogenetisch ist bei der seltenen biliären chronischen Pankreatitis zum einen die Retention, ausgelöst durch die Abflußbehinderungen und Stenosen des Sphinkter Oddi, zu erwähnen (Neumayr und Peschl, 1975), zum anderen beschreiben SARLES und Mitarbeiter (1976) die Entstehung einer chronischen Pankreatitis sekundär durch nicht ausgeheilte akute Pankreatitiden (z.B. Obstruktion durch Zysten). Auch der lymphogene Ausbreitungsweg von Entzündungen der Gallenblase bzw. der Gallenwege auf das Pankreas wurde beschrieben.

Neben den bereits beschriebenen wichtigsten Auslösefaktoren für die chronische Pankreatitis, nämlich den chronischen Alkoholabusus und die Gallenwegserkrankungen, gibt es noch eine Vielzahl seltenerer Ursachen für dieses Krankheitsbild. Zu erwähnen wäre die Gruppe der Stoffwechselstörungen wie z.B. die Haemochromatose, die mit einer Pankreasaffektion einhergeht und schließlich zur Pankreasinsuffizienz und zum Diabetes mellitus führt. Pathologisch anatomisch handelt es sich dabei um einen zunehmenden Azinusschwund durch Eiseneinlagerungen in das exo- und endokrine Pankreas (Hübner, 1978). Auch der Hyperparathyreoidismus, die Mukoviszidose sowie die Hyperlipoproteinämie kommen als auslösende Faktoren in Frage (Amman et al., 1974; Lehnert, 1979).

Die Häufigkeit der ätiologisch nicht einzuordnenden sog. idiopathischen chronischen Pankreatitiden wird mit 10 bis 40% angegeben. AMMAN (1976) sowie AMMAN und SULSER (1976) unterscheiden zwei Formen, nämlich die idiopathisch senile und die idiopathisch juvenile chronische Pankreatitis. Bei der idiopathisch senilen Form, die im höheren Lebens-

alter auftritt, dürften in erster Linie vasculäre (arteriosklerotische) Ursachen verantwortlich sein. Bei der idiopathisch juvenilen Form diskutiert man als Hauptursache eine genetische Disposition. Nach AMMAN (1976) führt auch bei der alkoholinduzierten chronischen Pankreatitis erst eine vorhandene genetische Disposition ("Primärfaktor") zur Manifestation der Erkrankung.
Wie beschrieben finden sich zahlreiche ätiologische Faktoren, die zur Auslösung einer chronischen Pankreatitis führen können. Die pathologisch anatomischen Veränderungen hingegen sind relativ einheitlich. Nach BECKER (1970) findet man bei der akuten und bei der chronischen Pankreatitis anatomisch gesehen die gleichen Veränderungen. Bei der chronischen Pankreatitis kommt es häufig zu Verkalkungen, manche Autoren beschreiben deshalb die chronisch kalzifizierende Pankreatitis als eigenständiges Krankheitsbild, wobei dazu auch Fälle gezählt werden, die noch keine röntgenologisch erkennbaren Verkalkungen aufweisen (Sarles et al., 1962; Becker, 1970; Lehnert, 1979).
Bezüglich der für die Erkrankung verantwortlichen initialen Laesionen stellen SARLES und Mitarbeiter (1962) folgende Hypothese auf: "Die Initialstörung ist die Obstruktion der feinen Canaliculi durch ein visköses Sekret. Die Obstruktion verursacht eine Dilatation der proximal gelegenen Canaliculi und eine Präzipitation von Kalk. Die so gebildeten Protein-Kalkpfröpfe werden in die größeren Gänge geschwemmt und vereinigen sich zu Konglomeraten. Die proximal von ihnen auftretende Stase verursacht Zellaesionen und eine Sklerose, die ihrerseits wieder den Wirsungianischen Gang stenosieren kann."
Die Pankreasschädigung beginnt also im Azinusbereich, führt über Ausfällung von Protein-Kalkpfröpfen zur Obstruktion kleinster und schließlich auch größerer Gänge, daraus resultiert eine intrapankreatische Druckerhöhung, diese wiederum kann zu Pankreasnekrosen mit folgendem Parenchymuntergang führen (Becker, 1970; Phillip, 1976). Das Drüsenparenchym wird durch fibrotisches Gewebe ersetzt, es kommt zur Pankreasfibrose und -sklerose und schließlich

zur Bildung eines Narbenstranges. Dieser Pathomechanismus gilt für die sog. kalzifizierende Pankreatopathie, diese wiederum wird wie oben bereits beschrieben vorwiegend durch chronischen Alkoholabusus ausgelöst.
Demgegenüber beschreibt BECKER (1970) sehr ausführlich die Pathogenese der chronisch tryptischen Pankreatitis (auch chronic relapsing pancreatitis genannt) und grenzt diese Form damit pathogenetisch ganz klar von der sog. kalzifizierenden chronischen Pankreatitis, wie sie von SARLES und Mitarbeiter (1972) ausführlich beschrieben wurde, ab. BECKER (1970) beschreibt eine eigenartige Form der Nekrose nämlich die tryptische Nekrose, bei der es sich um eine Wirkung des Bauchspeichels handelt, eine Selbstverdauung ausgelöst durch ein Versagen der Schutzeinrichtung der Bauchspeicheldrüse. Durch eine Störung im Abflußsystem des Pankreasorgans wird ein Eindringen des hochaktiven Bauchspeichels zwischen die Gangepithelien der Drüse möglich, die vormals schützende Schleimschicht versagt, so kommt es zum Entstehen der sog. tryptischen Nekrosen. Auf die gleiche Weise lassen sich auch die chronischen Pankreatitiden beim Papillencarcinom und beim Pankreaskopfcarcinom erklären. Im Endstadium ist das anatomische Bild der chronisch kalzifizierenden und der chronisch tryptischen Pankreatitis nicht zu unterscheiden, wobei jedoch die chronisch tryptische Pankreatitis seltener vorkommt. Allen Formen gemeinsam ist die allmähliche Parenchymverminderung, zunächst ist jedoch vor allem das exokrine Parenchym vom Untergang betroffen. In diesem STadium erscheinen die Inseln im anatomischen Präparat eher größer, sie werden jedoch sehr bald durch das umgebende Narbengewebe eingeengt, die Durchblutung wird vermindert und so kommt es allmählich zum Inseluntergang. Erst in diesem späten Stadium der Erkrankung kommt es dann zur Manifestation eines Diabetes mellitus (Becker, 1973).

3. Symptomatologie

Die rezidivierend auftretenden dumpfen, quälenden Oberbauchschmerzen sind das hervorstechenste klinische Symptom der chronischen Pankreatitis. Diese vom Epigastrium ausgehend und häufig in das rechte und linke Hypochondrium sowie gürtelförmig in den Rücken ausstrahlenden Schmerzen fanden SARLES und Mitarbeiter (1965) in 93% ihrer Fälle. Demgegenüber ist die schmerzlose Form der chronischen Pankreatitis sehr selten, ihre Häufigkeit wird jedoch eher unterschätzt. Sie findet sich vorwiegend in tropischen Ländern und tritt meist erst durch ihre Komplikationen wie Diabetes mellitus, Ikterus und gastrointestinale Blutungen in Erscheinung.
Der Schmerzcharakter bei der chronischen Pankreatitis unterscheidet sich deutlich von dem bei einer Darm-, Harn- oder Gallenkolik, die Einnahme einer Mahlzeit kann die Schmerzattacken wesentlich verschlimmern, wobei die Zusammensetzung der Nahrung keine besondere Bedeutung hat. MARKS et al. (1963) berichten aus ihren Untersuchungen, daß es nach reichlich Alkoholgenuß vermehrt zur Auslösung einer Schmerzattacke kommt. Bedingt durch diese Schmerzattacken kommt es zur Appetitlosigkeit und nachfolgendem Gewichtsverlust. Bei Patienten mit einer weitgehend schmerzlosen Form der chronischen Pankreatitis findet man normalerweise einen guten Ernährungszustand.

Die Malabsorption ist ein weiterer wichtiger Grund für die Gewichtsabnahme,sie kann jedoch oftmals durch Überernährung gut kompensiert werden. Natürlich ist auch der Diabetes mellitus, der jedoch erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium auftritt, ein erwähnenswerter Faktor für den Gewichtsverlust.
Einen Ikterus beobachteten SARLES und Mitarbeiter (1965) in ca. einem Drittel ihrer Fälle mit chronisch kalzifizierender Pankreatitis. Der Ikterus ist meist diskret, oft nur ein Sklerenikterus mit Urinverfärbung, er tritt gewöhnlich während einer Schmerzattacke oder kurz danach auf (Sarles und Sahel, 1976). Dem Ikterus können wiederum verschiedene Ursachen zugrundeliegen, in erster Linie

ist es das peripankreatische Ödem, dieses kann verstärkt werden durch die meist bereits vorhandene Stenose des retropankreatischen Gallenganges. Zysten und Abszesse im Pankreaskopf sind eher seltenere Ursachen.
Zu den Spätsymptomen der chronischen Pankreatitis zählt die Malabsorption, die Steatorrhoe und der Diabetes mellitus. Eine Maldigestion tritt erst dann auf, wenn ein Großteil des Pankreasgewebes zerstört ist. Auch die fettlöslichen Vitamine sowie die Vitamine D und das Vitamin B_{12} werden vermindert resorbiert, die Eisenresorption hingegen ist bei der Pankreasinsuffizienz eher erhöht. Die verminderte Protein- und Kalorienresorption kann periphere Ödeme, Asthenie sowie eine Osteomalazie verursachen (Sarles und Sahel, 1976).
Die erst im Spätstadium der chronischen Pankreatitis auftretende Schädigung der endokrinen Funktion führt in etwa einem Drittel der Fälle zu einer herabgesetzten Glukosetoleranz, ein weiteres Drittel leidet an einem manifesten Diabetes mellitus. Nach Untersuchungen von SPRAGUE (1947) macht der sog. sekundäre Diabetes mellitus etwa 0,5% aller in der Mayo-Klinik beobachteten Diabetesfälle aus.

4. Diagnostik und Therapie der chronischen Pankreatitis

Bereits eine genaue Anamneseerhebung kann wichtige diagnostische Hinweise für das Vorliegen einer chronischen Pankreatitis liefern. Wie bereits erwähnt, ist der Schmerz Leitsymptom dieser Erkrankung, wobei zwischen den typischen Schmerzattacken anfallsfreie Intervalle von Wochen bis Jahren liegen können. Anamnestisch von Bedeutung ist auch das Lebensalter. Der Erkrankungsbeginn bei der chronischen Pankreatitis liegt in der Regel zwischen dem 3. und 4. Lebensjahrzehnt.
Die exakte Diagnosestellung einer chronischen Pankreatitis erfordert aufwendige und teils sogar invasive Untersuchungsmethoden.
Bei den Labormethoden ist in erster Linie die Bestimmung der Serum- und Urinamylasen sowie der Serumlipase von Be-

deutung, wobei eine Erhöhung der Serumlipase pankreasspezifischer ist (Forell und Lehnert, 1979). Amylase und Lipase sind nur während eines akuten Schubes der Erkrankung erhöht, differentialdiagnostisch müssen verschiedene andere Erkrankungen ausgeschlossen werden, die ebenfalls eine Amylase- bzw. Lipaseerhöhung verursachen. Die neuerdings beschriebene radioimmunologische Serumtrypsinbestimmung besitzt ebenfalls im Akutstadium der Erkrankung eine hohe Pankreasspezifität. Zum anderen können jedoch erniedrigte Serumtrypsinspiegel auch als Screening-Test für eine fortschreitende exokrine Pankreasinsuffizienz gewertet werden (Koop et al., 1978; Taylor und Metz, 1978). Hinweise für das Vorliegen einer endokrinen Funktionseinschränkung geben ein pathologischer Toleranztest, eine Glukosurie bzw. ein manifester Diabetes mellitus.

Die Chymotrypsinbestimmung im Stuhl ist als Screeningmethode in der Klinik für die Erfassung einer bereits fortgeschrittenen Pankreasinsuffizienz geeignet (Dürr et al., 1974; Amman, 1976). Weitere spezifische Laborparameter stehen uns nicht zur Verfügung.

In den letzten Jahren hat die Oberbauchsonographie als nicht invasive und somit wenig belastende Screeningmethode zunehmend an Bedeutung bei der Diagnostik von Pankreaserkrankungen erlangt. Von einem erfahrenen Untersucher ausgeführt hat die sonographische Pankreasdiagnostik eine große Zuverlässigkeit (Kremer et al., 1979; Arvanitakis und Cook, 1978; Lutz et al., 1975). Unter sonographischer Kontrolle können außerdem ohne großen Aufwand gezielt Feinnadelsaugbiopsien zur zytologischen Untersuchung des Pankreas entnommen werden. Die Oberbauchsonographie ist in ihrer Aussagekraft in etwa gleichwertig gegenüber der abdominellen Computertomographie anzusehen (Gebauer und Scherer, 1978). Bei adipösen Patienten ist die Computertomographie überlegen, bei schlanken Patienten hingegen scheint die Sonographie bessere Ergebnisse zu bringen.

Unter den röntgenologischen Methoden ist vor allen Dingen das Erkennen von Pankreasverkalkungen bei der Pankreaszielaufnahme als wichtigstes diagnostisches Kriterium zu erwähnen. Das Infusionscholezystogramm sowie die Magen-Darmpassage mit hypotoner Duodenographie können Hinweise über die Ätiologie bzw. Verdrängung und Mitbeteiligung von Nachbarorganen bringen. Die Oesophago-Gastro-Duodenoskopie eignet sich zur Beurteilung der Papillenregion (Forell, 1979). Mit Hilfe der ERCP können sowohl am Ductus pankreaticus als auch am Ductus choledochus entsprechende pathologische Veränderungen beurteilt werden, man erhält so weiteren Aufschluß über Form, Ätiologie und Stadium der chronischen Pankreatitis. Auch kann bei dieser Untersuchung Pankreassekret gewonnen werden, dessen zytologische Beurteilung zusammen mit der endoskopischen retrograden Bürstenzytologie weitere wertvolle diagnostische Hinweise ermöglicht (Cotton, 1978).

Angiographie und Laparoskopie sind bei der Diagnosestellung der chronischen Pankreatitis eher von untergeordneter Bedeutung, beim Pankreasneoplasma hingegen kann die Angiographie wichtige diagnostische Hinweise liefern. Weitere wichtige Untersuchungsmethoden sind die Pankreasfunktionsprüfungen, mit deren Hilfe bereits geringgradige Funktionseinschränkungen des exokrinen Pankreas aufgedeckt werden können. An erster Stelle ist die Beurteilung der Stimulation der Pankreassekretion nach parenteraler Gabe von Sekretin und Pankreozymin zu erwähnen. In dem mit Hilfe einer Sonde entnommenen Duodenalsaft läßt sich bei etwa 90% der Patienten mit einer chronischen Pankreatitis eine Funktionseinschränkung nachweisen (Arvanitakis et al., 1978). Weniger aufwendig, jedoch auch weniger empfindlich bezüglich seiner Aussagekraft ist der Lundh-Test, bei dem durch eine Testmahlzeit die Pankreassekretion stimuliert wird, anschließend wird die Enzymkonzentration im Duodenalsekret gemessen. Zur einschlägigen Diagnostik gehört auch die Stuhlinspektion, dabei beobachtet man bedingt durch ein Malassimilationssyndrom voluminöse, nicht geformte, graue Stühle mit

Fettsaum. Nach KRAMER und Mitarbeiter (1949) erfolgt der Nachweis einer Steatorrhoe durch die quantitative Bestimmung der Fettsäuren im Dreitagestuhl. Jedoch findet man auch bei Malassimilationssyndromen anderer Genese pathologische Resorptionsprüfungen.

Es eignen sich also sowohl morphologische als auch funktionelle Untersuchungsmethoden zur Diagnosefindung der chronischen Pankreatitis. Über die Wertigkeit der einzelnen Methoden muß individuell von Fall zu Fall entschieden werden. Nach FORELL (1979) basiert die Diagnose der chronischen Pankreatitis auf dem Nachweis von röntgenmanifesten Verkalkungen, einer irreversiblen Einschränkung der Pankreasfunktion und auf durch Sonographie und ERCP aufgedeckten morphologischen Veränderungen.

Bei der Therapie der chronischen Pankreatitis steht zunächst auf jeden Fall die konservative internistische Therapie im Vordergrund. Diese beinhaltet in erster Linie eine strikte Alkoholkarenz, eine mäßig fettarme Diät sowie eine Behandlung der Maldigestion durch eine regelmäßige Einnahme von Pankreasextrakten zu jeder Mahlzeit (Sarles und Sahel, 1976). Erst nach dem Versagen konservativer Maßnahmen etwa bei nicht beherrschbaren Dauerschmerzen oder bei Komplikationen im Bereich der Nachbarorgane infolge vom Kompression durch das Pankreas wird eine chirurgische Intervention unumgänglich. Durch verbesserte Operationstechniken und Einführung der Pankreasgangokklusion zur Rezidivverhütung konnten sowohl die Früh- als auch die Spätergebnisse der partiellen Duodeno-Pankreatektomie bei der chronischen Pankreatitis verbessert werden (Gall et al., 1981; Rösch et al., 1981).

5. Chronische Pankreatitis und Diabetes mellitus

Das Pankreas enthält ca. eine Million Inselzellen, diese auch Langerhans-Inseln genannten Zellen machen ca. ein bis zwei Prozent des gesamten Pankreasgewebes aus. Davon

wiederum sind 60 - 70% B-Zellen. Etwa um die Jahrhundertwende wurde die B-Zelle als Bildungsstätte für das blutzuckersenkende Hormon Insulin entdeckt. Das Insulin besteht aus einer A-Kette mit 21 Aminosäuren und einer B-Kette mit 30 Aminosäuren. Beide Aminosäureketten sind durch zwei Disulfid-Brücken miteinander verbunden. Die A-Kette selbst enthält noch eine eigene Disulfid-Brücke. Die B-Zellen zeigen eine positive Aldehydfuchsin-Reaktion mit bläulich-violetter Granulierung. Die Zahl der Hormongranula ist ein direktes Maß für den extrahierbaren Insulingehalt. Aus der Gesamtheit der B-Zellen eines erwachsenen Menschen können 200 - 400 I.E. Insulin gewonnen werden, jede B-Zelle alleine enthält ca. ein bis zwei Mikroeinheiten Insulin. Der regulierende Faktor für die Insulinsekretion ist der Blutglukosespiegel, nach entsprechendem Reiz kommt es zu einer Degranulierung der B-Zellen und damit einer Insulinfreisetzung (Förster und Mehnert, 1973; Cerasi et al., 1972).

Eine pathologische Hyperglykämie einhergehend mit einer Urinzuckerausscheidung weist auf das Vorliegen einer diabetischen Stoffwechselstörung hin. Dabei lassen sich im allgemeinen drei Formen voneinander abgrenzen: Prädiabetes, latenter Diabetes mellitus und manifester Diabetes mellitus. Beim manifesten Diabetes mellitus unterscheidet man den Typ I-Diabetes, hierbei handelt es sich um einen echten Insulinmangeldiabetes. Beim Diabetes vom Typ II hingegen findet sich einerseits ein verzögertes Ansprechen der B-Zelle auf einen Sekretionsreiz, andererseits auch ein vermindertes Ansprechen der Erfolgsorgane auf das Insulin. Als weitere Form einer Kohlehydratstoffwechselstörung ist der sog. sekundäre pankreoprive Diabetes zu erwähnen. Diese Form tritt als Komplikation im Verlauf einer chronischen Pankreatitis auf. Akute oder akut rezidivierende ödematöse Pankreatitiden führen meist nur zu einer vorübergehenden Störung des Zuckerstoffwechsels (in 70% findet sich eine Hyperglykämie, in 30% eine Glukosurie, in nur 5% eine insulinbedürftige Stoffwechselentgleisung), bleibende Störungen kommen hierbei praktisch nicht vor (Klapdor, 1983; Wanke et al., 1976).

VINIK und JACKSON (1980) geben bei der chronischen Pankreatitis in 30% der Fälle einen Diabetes mellitus an, in 20% einen pathologischen oralen Glukosetoleranztest und in 25% eine erniedrigte Insulinsekretion. Für die chronisch kalzifizierende Pankreatitis lauten die entsprechenden Zahlen 70%, 20% und 8%. Die in der Literatur benannten Zahlen bezüglich des Vorkommens einer sekundären pankreopriven Kohlehydratstoffwechselstörung sind nicht immer einheitlich, am häufigsten findet man sie bei der alkoholinduzierten und trophischen Pankreatitis. Pankreasverkalkungen sind praktisch immer vergesellschaftet mit einer zunehmenden Verminderung der Glukosetoleranz und Ausbildung eines manifesten Diabetes mellitus mit Fortschreiten der Erkrankung. Die Besonderheiten des klinischen Bildes beim pankreopriven Diabetes sind eine erhöhte Insulinempfindlichkeit und die Neigung zu Hypoglykämien. Das fehlende Vorkommen einer Ketoazidose erklären einige Autoren durch eine verminderte Glukagonsekretion der A-Zellen des Pankreas (Linde et al., 1977; Joffe et al., 1968).

Mit zunehmender Dauer und Schwere der Erkrankung kommt es, wie bereits eingangs erwähnt, zu einer Fibrose und Sklerose des Organs, die Pankreasinseln sind schließlich nur noch in sklerotisch-fibrotisches Bindegewebe eingebettet. Diese zunehmende Fibrose und Sklerose ist in erster Linie verantwortlich für Störungen des Zuckerstoffwechsels bei der fortschreitenden chronischen Pankreatitis. Der Verlust des exkretorischen Parenchyms spielt nur eine untergeordnete Rolle. Für diese Annahme spricht das Ausbleiben eines Diabetes mellitus bei tierexperimentiellen Untersuchungen, bei denen durch eine Pankreasgangligatur oder Pankreasgangokklusion eine Atrophie des exkretorischen Parenchyms erzeugt wurde (Klapdor, 1983). Diese Erkenntnisse fanden Eingang bei der chirurgischen Behandlung der chronischen Pankreatitis. Statt der früher durchgeführten totalen Duodeno-Pankreatektomie wird heute die Pankreaskopfresektion mit gleichzeitiger Gangokklusion bevorzugt (Holländer et al., 1978). GALL und Mitarbeiter (1981) beschreiben bei

dieser Operationstechnik neben der postoperativ auftretenden exokrinen Atrophie keine zusätzliche Schädigung des Inselorgans. Der Prozentsatz der Patienten mit einer Glukosestoffwechselstörung nimmt nur geringfügig zu, dies ist jedoch Folge der Verminderung der Inselzellen durch die partielle Duodeno-Pankreatektomie.
Beim Schwachmann-Syndrom, eine seltene familiär auftretende Erkrankung, bei dem es zu einer lipomatösen Atrophie des exkretorischen Parenchyms ohne Fibrose bzw. Sklerose kommt, beobachtet man trotz schwerer exkretorischer Insuffizienz nur äußerst selten einen Diabetes mellitus (Schwachmann et al., 1964).
VINIK Und JACKSON (1980) sowie RAPTIS et al. (1971) beobachteten bei Patienten mit chronischer Pankreatitis eine verminderte Insulinausschüttung nach oral verabreichter Glukose. Wird die Glukose intravenös verabreicht, so beobachtet man eine noch deutlichere Verminderung der Insulinsekretion als bei oral verabreichter Glukose. Demnach muß es also außer der durch den Inselzelluntergang bedingten Verminderung der Insulinausschüttung auch andere Faktoren geben, die bei der chronischen Pankreatitis zu einer B-Zellen-Funktionseinschränkung führen. In jüngster Zeit betont man die enge Wechselbeziehung zwischen exo- und endokriner Pankreasinsuffizienz (Kalk et al., 1979), und zwar über die intrapankreatische exokrin-endokrine Achse. DUPRE (1964) faßte unter der entero-pankreatischen Achse Signale zusammen, die während der Verdauung vom oberen Gastrointestinaltrakt ausgehen und die Funktion der B-Zellen beeinflussen. Einer Reihe von Verdauungshormonen wird eine insulinstimulierende Wirkung zugeschrieben, u.a. dem Sekretin, dem Cholezystokinin-Pankreozymin, dem Gastrin, dem Enteroglukagon und besonders dem "gastric inhibitory polypeptide" (GIP), welches mit einem spezifischen Radioimmunoassay gemessen werden kann. Dieses Peptidhormon wird postprandial einmal durch Proteine und Fette, in erster Linie aber durch einen Glukosereiz aus der Dünndarmschleimhaut freigesetzt. Ein Glukoseangebot führt zu einer Freisetzung von GIP, die-

ses wiederum stimuliert noch zusätzlich die Insulinsekretion. Beweisend für diese These sind Untersuchungen, nach denen bei der chronischen Pankreatitis eine signifikante Korrelation zwischen der Einschränkung der exkretorischen Pankreasfunktion und der Abnahme der postprandialen GIP-Freisetzung besteht (Dupré, 1980; Dupré, 1964).
EBERT und CREUTZFELD (1980) untersuchten die postprandialen Blutzuckerspiegel bei Patienten mit chronischer Pankreatitis und einer gleichzeitig bestehenden massiven Steatorrhoe. Bei Besserung der exkretorischen Pankreasinsuffizienz durch Enzymsubstitution zeigte sich eine signifikante Blutzuckerspiegelsenkung über einen Anstieg der GIP- und Insulinsekretion. Bei der Einstellung des sekundären Diabetes mellitus sollte demnach auch immer die exkretoische Pankreasinsuffizienz mitbehandelt werden.
Abschließend kann gesagt werden, daß die Insulinsekretion bei der chronischen Pankreatitis in erster Linie von der Zahl der noch funktionsfähigen Inselzellen abhängig ist. Im Frühstadium einer sich anbahnenden Zuckerstoffwechselstörung können sich jedoch exkretorische Funktionsstörungen negativ auf die Insulinsekretion auswirken.

B) EIGENE UNTERSUCHUNGEN - PATIENTEN UND METHODIK

1. Überlegungen zur Methodik

Nur ein Teil des vom Pankreas freigesetzten Insulins gelangt in den großen Kreislauf, da es zunächst über die Vena portae die Leber passiert und dann erst über die untere Hohlvene in den großen Kreislauf eintritt. Während der Leberpassage werden ca. 50% des ursprünglich im Pfortaderblut enthaltenen Insulins abgegeben (Förster und Mehnert, 1973). Bei arteriellen Konzentrationsmessungen wird also nur das Insulin erfaßt, das von der Leber an die Vena cava inferior abgegeben wird. Demzufolge sind die arteriell gemessenen Insulinkonzentrationen wesentlich niedriger als die im Pfortaderblut. Das Muster der Konzentrationsänderungen, das man nach einem β-zytotropen Reiz erhält, verläuft im arteriellen Blut weitgehend parallel zu dem im portalvenösen Blut (Kanazawa et al., 1966; Kanazawa et al., 1968; Metz, 1960).
Die Bestimmung der Insulinspiegel im arteriellen Blut erlaubt es bei raschem Wechsel der Probengläser rasche Konzentrationsänderungen zu erfassen.
In einer Vielzahl von Untersuchungen wurde das Verhalten des Seruminsulins nach Stimulierung der B-Zelle durch Glukose oder Tolbutamid beschrieben. Um möglichst exakte Angaben über den Insulinkurvenverlauf machen zu können, sollte aus oben genannten Gründen der Weg des Blutes vom Pankreas zur Entnahmestelle möglichst kurz sein.

Untersuchungen am isolierten perfundierten Rattenpankreas zeigten, daß es sehr rasch nach Glukosegabe zur sog. frühen Phase der Insulinfreisetzung kommt (Curry et al., 1968; Schwachmann et al., 1964). Diese frühe Phase dauert ca. zwei Minuten und geht dann in eine Phase der langsameren allmählichen Insulinabgabe über. Die Vorteile bei Untersuchungen am perfundierten Rattenpankreas bestehen nach GRODSKY und Mitarbeiter (1963) im wesentlichen darin, daß das Insulin keinen abbauenden Prozessen unterliegt.

Sekundäre Einwirkungen bedingt durch Änderungen der Hypophyse- und Nebennierenrindenfunktion sind ausgeschaltet, und die zur Untersuchung angewandten Stoffe bleiben in konstanter Konzentration im Perfusionsmedium.
Das Phänomen der biphasischen Insulinfreisetzung nach Glukosegabe wird bei Versuchen in vivo unter anderem auch von PORTE und PAPO (1969) beschrieben. Dieselben Autoren postulieren ein sog. "two pool model" für die Insulinfreisetzung. Genauso wie MALHERBE und Mitarbeiter (1970) vertreten sie die Meinung, daß in der frühen Phase das vom Pankreas gespeicherte und sofort verfügbare Insulin freigesetzt wird. An der Insulinausschüttung in der späten Phase dürften mehrere Faktoren beteiligt sein: So die Neusynthese von Insulin, aber auch Freisetzung von Insulin aus speziellen β-Granula und aus den Golgizisternen, weiterhin die Umwandlung von Proinsulin in biologisch aktives Insulin.

Die frühe Phase der Insulinfreisetzung ist in der Diabetesforschung von entscheidender Bedeutung.
Die von uns durchgeführte Technik der kontinuierlichen arteriellen Blutentnahme erlaubt es mit relativ geringen invasiven Maßnahmen die dabei auftretenden raschen Konzentrationsänderungen zu erfassen. Man hat damit die Möglichkeit, wie von DÖRFLER et al. (1974) beschrieben, den genauen zeitlichen Ablauf der Insulinfreisetzung zu untersuchen.
Ziel unserer Arbeit ist die Analyse der frühen Phase der Insulinfreisetzung sowie die Beurteilung der Blutzuckerprofile nach intravenöser Gabe von Glukose in einer Konzentration von 0,5 g Glukose pro kg Körpergewicht.
Untersucht wurden bei jeweils gleicher Untersuchungsanordnung drei stoffwechselgesunde Männer, drei männliche Diabetiker und drei männliche Patienten mit einem Diabetes mellitus und einer chronischen Pankreatitis. Ziel der Untersuchung war nach intravenöser Glukosegabe Unterschiede in der frühen Phase der Insulinfreisetzung

nachzuweisen. Weiterhin sollten auch die dabei auftretenden Veränderungen der jeweiligen Glukosespiegel analysiert werden.
Im Folgenden eine kurze Beschreibung der untersuchten Patienten und Normalpersonen.

2. Patientenbeschreibung

L.H.

Der 56jährige leicht übergewichtige Patient (70 kg, 171 cm) leidet seit dem 32. Lebensjahr an einer Schizophrenie und steht deshalb unter einer Dauermedikation von Haldol, Fluanxiol, Akineton und Ordinal. Seit 1971 ist ein Diabetes mellitus bekannt.
In der Familienanamnese finden sich zwei Schwestern, bei denen auch ein Diabetes mellitus besteht, auch die beiden bereits verstorbenen Elternteile waren jeweils zuckerkrank.
Zum Untersuchungszeitpunkt war der Patient beschwerdefrei. Internistischerseits waren keine wesentlichen pathologischen Befunde zu erheben, insbesondere am Augenhintergrund kein Hinweis für eine diabetische Retinopathie.
Der Patient war mit einer diabetesgerechten Diät von 1500 Kal. und einer Gabe von 15 mg Glibenclamid täglich eingestellt. Die postprandialen Blutzuckerwerte lagen um 150 mg/dl.

W.He.

Ein 67jähriger deutlich übergewichtiger Patient (76 kg, 173 cm) mit einem seit 1965 bestehenden Diabetes mellitus.
In der Familienanamnese kein Hinweis für eine Stoffwechselerkrankung.

Der Patient war beschwerdefrei, wegen ventrikulärer Extrasystolen nimmt Herr He. regelmäßig Neo-Gilurytmal ein. Außerdem bestand ein noch nicht behandlungsbedürftiger labiler arterieller Hypertonus.
Der Diabetes mellitus ließ sich allein mit einer Diabetesdiät von 1500 Kal. (Kohlenhydrate 190 g, Eiweiß 90 g, Fett 65 g) verteilt auf sechs bis sieben Mahlzeiten gut einstellen. Die postprandialen Blutzuckerwerte lagen in einem Bereich zwischen 100 und 200 mg/dl.

W.Hu.

Bei dem 61jährigen übergewichtigen Patienten (73,5 kg, 164 cm) besteht seit dem Jahre 1962 ein Diabetes mellitus.
Aus der Familienanamnese ist zu erfahren, daß sowohl bei der Mutter als auch bei der Großmutter des Patienten ein manifester Diabetes mellitus bestand.
Seit einem einige Jahre zurückliegenden Autounfall besteht bei Herrn Hu. ein HWS-Syndrom. Ansonsten gibt der Patient keine weiteren Beschwerden an.
Auch bei diesem Patienten kein Hinweis für pathologische Augenhintergrundsveränderungen. Bei einer Oberbauchsonographie wurde eine beginnende Fettleber diagnostiziert.
Der Patient erhält zusätzlich zu einer Diabetesdiät von 1600 Kal. täglich 15 mg Glibenclamid.
Dabei liegen die postprandialen Blutzuckerwerte zwischen 200 und 300 mg/dl, die Urinzuckerausscheidung ist positiv.

R.M.

Bei dem 48jährigen Patienten ist seit dem Jahre 1971 ein Diabetes mellitus bekannt. 1968 wurde wegen eines Ulcus ventriculi eine B_{II}-Resektion des Magens durchgeführt.

Herr M. raucht nach eigenen Angaben 20 Zigaretten/d., außerdem gibt er an, täglich fünf bis sechs Flaschen Bier und zusätzlich noch einige Schnäpse zu trinken. Die Familienamanese ist bezüglich eines Diabetes mellitus unauffällig, die Angaben des Patienten sind jedoch sehr lückenhaft.

Von September 1977 bis März 1978 hatte Herr M. 22 kg an Gewicht verloren. Gleichzeitig bestanden damals vier- bis fünfmal täglich breiige voluminöse Fettstühle. Wegen eines akuten Schubes einer chronischen Pankreatitis befand sich der Patient im Frühjahr 1978 in stationärer Behandlung in der Med. Abteilung der Universitätspoliklinik.

An Untersuchungsbefunden, die auf das Vorliegen einer chronischen Pankreatitis hinweisen, ist der Sekretin-Pankreozymin-Test zu erwähnen; dieser zeigte bei dem Patienten eine extrem eingeschränkte Sekretionsleistung. Die vier Verdauungsenzyme (Amylase, Lipase, Trypsin und Chymotrypsin) waren praktisch nicht mehr meßbar. Bei der Pankreaszielaufnahme fielen in Projektion auf das Pankreas schollige Kalkablagerungen auf. In der Sonographie stellte sich das Pankreas noch normal groß, jedoch mit ungleichmäßiger Binnenstruktur dar. Dieses sonographische Bild ist durchaus vereinbar mit dem Befund einer chronischen Pankreatitis.

Am Augenhintergrund waren noch keine typischen diabetischen Gefäßveränderungen nachweisbar.

Zum Untersuchungszeitpunkt fühlte sich der Patient weitgehend beschwerdefrei. Der Diabetes mellitus war mit einer 1800 Kal. Diät und einer Glibenclamidgabe von 15 mg in zwei Einzeldosen eingestellt. Die postprandialen Blutzuckerwerte lagen dabei zwischen 200 und 300 mg/dl. Zusätzlich wurde eine Enzymsubstitution mit Pankreon forte 3-2-2-3 Drg. durchgeführt.

E.U.

Bei dem 35jährigen Patienten war seit einem Jahr ein manifester Diabetes mellitus bekannt.

In der Familienanamnese findet sich weder bei den Eltern noch bei den Geschwistern ein Diabetes mellitus oder eine chronische Pankreatitis.

Vor acht Jahren hatte Herr U. den ersten Schub einer chronischen Pankreatitis durchgemacht, es folgten zwei weitere Schübe, die jeweils in auswärtigen Krankenhäusern behandelt wurden. Nähere Angaben über den Verlauf dieser Schübe können wir deshalb nicht machen. In den letzten drei Jahren wurde kein weiterer Schub beobachtet.

Im Mittelpunkt des Beschwerdebildes standen jeweils die sehr starken im Epigastrium lokalisierten Schmerzen, aber auch Durchfälle mit breiigen, fettigen Stühlen und Gewichtsverlust.

Der Patient raucht täglich 20 Zigaretten, nach eigenen Angaben hätte er früher regelmäßig größere Mengen Alkohol getrunken. Seit einem Jahr bestehe jedoch kein Alkoholabusus mehr.

An objektivierbaren Befunden, die für das Vorliegen einer chronischen Pankreatitis sprechen, ist der schubweise Verlauf zu erwähnen sowie die fettigen, breiigen Stühle. Des weiteren zeigten sich bei Pankreaszielaufnahmen grobschollige Verkalkungen in Projektion auf das Pankreas. Bei der Oberbauchsonographie stellt sich das Pankreas eher unauffällig dar.

Der Diabetes mellitus wurde mit einer 2000 Kal. Diät und zusätzlich täglich 75 mg Glibornurid behandelt. Die postprandialen Blutzuckerwerte liegen dabei zwischen 200 und 300 mg/dl.

W.Ö.

Bei dem 57jährigen Patienten ist seit dem 52. Lebensjahr ein Diabetes mellitus bekannt. Der Patient ist mit einem Gewicht von 71 kg bei einer Größe von 164 cm deutlich übergewichtig. Herr Ö. raucht täglich fünf Zigarren, der regelmäßige Alkoholkonsum liegt bei täglich vier Flaschen Bier.
In der Familienanamnese findet sich kein Hinweis auf eine diabetische Belastung.
1974 befand sich der Patient bereits wegen eines akuten Schubes einer chronischen Pankreatitis in stationärer Behandlung in einem auswärtigen Krankenhaus.
Im September 1977 wurde Herr Ö. wegen starker Schmerzen im linken Oberbauch sowie Übelkeit, Gewichtsabnahme und voluminöser fettiger Durchfälle stationär in der Universitäts-Poliklinik aufgenommen. Im Verlauf dieses Krankenhausaufenthaltes kam es zum Auftreten einer mannsfaustgroßen Pankreaspseudozyste. Aus diesem Grunde wurde eine Pankreaskopfresektion durchgeführt. Postoperativ erholte sich der Patient sehr rasch, er nahm wieder an Gewicht zu und fühlte sich zum Untersuchungszeitpunkt subjektiv beschwerdefrei.
Der Sekretin-Pankreozymin-Test erbrachte eine erhebliche Einschränkung der Sekretionsleistung. Computertomographisch erschien das Pankreas verkleinert, eine weitere Pseudozystenbildung war jedoch nicht nachweisbar.
Behandelt wird Herr Ö. mit einer Diabetesdiät von 1500 Kal. und einer Glibenclamidgabe von täglich 15 mg. Dabei lagen die postprandialen Blutzuckerwerte zwischen 200 und 300 mg/dl. Zusätzlich wurde eine Enzymsubstitution mit Pankreon forte 2-2-2 Tbl. durchgeführt.

3. Untersuchungsanordnung und Durchführung

Die Untersuchungen wurden jeweils am Morgen nach mindestens zwölfstündiger Nahrungskarenz durchgeführt. Die Probanden wurden angehalten nicht zu rauchen und größere körperliche Anstrengungen zu vermeiden.
Am liegenden Probanden wurde zunächst das umgebende Gewebe der Arteria brachialis in der rechten Ellenbeuge mit 2%igem Novocain anästhesiert. Anschließend punktierten wir die rechte Arteria brachialis mittels einer Cournand-Verweilkanüle. Zur Reinigung der Kanüle stand ein steriles Becherglas mit Wasserstoffperoxid 3% bereit. Numerierte Reagenzgläser für die Blutabnahmen waren ebenfalls schon vorbereitet.
Nach erfolgreicher Punktion der Arterie nahmen wir vor Beginn der Versuchsserie zwei Leerwerte ab, danach injizierten wir in die Vena mediana cubiti des anderen Armes jeweils 0,5 g Glukose pro kg Körpergewicht kontinuierlich über drei Minuten.
Gleichzeitig wurde aus der Arteria brachialis alle acht Sekunden Blut entnommen. Dieses 8 Sek.-Intervall wurde bis einschließlich der sechsten Minute beibehalten. Zwischen der siebten und einschließlich neunten Minute betrug das Entnahmeintervall 30 Sekunden und wurde bis zur 15. Minute auf 60 Sekunden verlängert. Danach erfolgten noch Blutentnahmen in der 17., 20., 25. und 30.Minute. Leerzeiten, die durch Reinigung der durch Blutgerinnsel verstopften Kanüle entstanden waren, wurden jeweils vermerkt. Die Anzahl von 70 Proben pro Versuchsperson konnte wegen technischer Schwierigkeiten nicht erreicht werden, die Zahl der Proben lag im Mittel zwischen 58 und 66. Bei jeder Entnahme wurden ca. zwei bis drei Milliliter Blut entnommen, das ergibt eine Gesamtmenge von 120 - 180 Milliliter Blut pro Patient.
Nach Ende der Blutentnahme wurde die Kanüle entfernt, und die Punktionsstelle fünf Minuten lang komprimiert. Anschließend wurde ein Druckverband angelegt.
Keine der Versuchspersonen berichtete über eine subjek-

tive Beeinträchtigung. Vor und nach der Untersuchung wurde jeweils der Blutdruck gemessen.

4. Bestimmungsmethoden

Unmittelbar nach Untersuchungsende wurden die Proben in einer Kühlzentrifuge bei 3500 U/min. zentrifugiert. Die überstehenden Seren wurden abpipettiert. Für die Blutzuckerbestimmungen wurden jeweils 100 µl Serum mit Uranylacetat enteiweißt und anschließend mit den restlichen Seren bis zur weiteren Analyse bei -20°C eingefroren.

a) Insulinbestimmung

Der radioimmunologischen Seruminsulinbestimmung liegt die sog. Doppelantikörpermethode zugrunde, wie sie von HALES und RANDEL (1963) sowie CATT (1967) beschrieben wurde. Das so bestimmte Insulin wird allgemein als IRI = immunoreactiv insulin bezeichnet.
Verwendet wurden Reagenzien des "RIA-Programmes" der Fa. Böhringer Mannheim.
Das Prinzip bei dieser Bestimmung beruht auf einer kompetitiven Reaktion zwischen dem Insulin der Serumproben, J^{125}-markiertem Insulin und einem präzipitierenden Antikörper. Ist die Insulinkonzentration in den zu untersuchenden Seren niedrig, so lagert sich viel Insulin an die Antikörper an und umgekehrt. Die im Szintilationszähler gemessene Radioaktivität des Filtrates ergibt umso höhere Zählraten, je niedriger die Insulinkonzentration in den zu bestimmenden Testseren ist und umgekehrt. Je 0,1 ml der auf ihren Insulingehalt zu bestimmenden Seren wurde zusammen mit je 1,0 ml Insulin-J^{125}-Lösung in die mit Antikörpern beschichteten Gläschen pipettiert. In gleicher Weise wurde auch mit den Standardlösungen verfahren. Für die Proben wurden jeweils Doppelbestimmungen, für die Standardlösungen Dreifachbestimmungen angesetzt. Nach einer Inkubationszeit von 15 - 19 Stunden bei +4°C wurden die Lösungen durch schnelles Auskippen aus den

Gläschen entfernt. Anschließend wurde jedes Gläschen randvoll mit Leitungswasser gefüllt und sofort wieder entleert. Die nach dem Trocknen am Gläschen haftende Radioaktivität wurde dann in der Gamma-Zählkammer gemessen.
Durch Aufstellen einer Eichkurve mit den Insulinstandards bekannter Konzentrationen kann graphisch aus der gemessenen Radioaktivität die zugehörige Insulinkonzentration der Proben ermittelt werden. Aus den einer Probe zugeordneten Werten wird der Mittelwert berechnet. Zur Erstellung der Eichkurve berechneten wir jeweils die Mittelwerte der drei Standardproben, davon wurde der Leerwert abgezogen. Als nächster Schritt wurde auf dem Impuls-Netzpapier die Radioaktivität der Standards gegen deren Konzentration (µE/ml) aufgetragen. Als Bezugskurve erhält man eine Gerade, aus der man mittels der gemessenen Aktivitäten der Serumproben die jeweilige Insulinkonzentration ablesen kann.
Zur Qualitätskontrolle bestimmten wir bei jedem Bestimmungsansatz die Insulinkonzentration eines bekannten Kontrollserums. Die dabei gemessenen Werte lagen in allen Fällen innerhalb der geforderten Norm.

b) Glukosebestimmung

Die Glukosebestimmung erfolgte nach der GOD-Perid-Methode. Wir arbeiteten mit einem Autoanalyser der Marke Technikon. Durch das Enzym Glukoseoxidase wird Glukose zu Glukonolacton und H_2O_2 oxidiert. H_2O_2 dehydriert ABTS zu einem blaugrünen Farbstoff. Die Menge des entstandenen Farbstoffes ist dem Glukosegehalt proportional. Die Farbintensität kann fotometrisch gemessen werden. Die Konzentration der Glukose im Serum ergibt sich aus:

$$C = 100 \times \frac{E\ (Probe)}{E\ (Standard)} \quad (mg/100\ ml)$$

(C = Konzentration, E = Extinktion)

5. Methodik der Berechnung

Bei Insulinbestimmungen im arteriellen Blut wird nur das Insulin erfaßt, das von der Leber an die untere Hohlvene abgegeben wird.
Um möglichst genaue Aussagen über den Verlauf der Insulinkonzentrationen nach Stimulierung der B-Zelle zu erhalten, ist es deshalb notwendig den Ort der Blutentnahme so pankreasnah wie möglich zu wählen. Die von uns durchgeführte Technik der kontinuierlichen arteriellen Blutentnahme mit raschem Wechsel der Probengläser (Entnahmeintervall 8 Sek.) ermöglichte es uns den zeitlichen Ablauf der Insulinfreisetzung exakt zu untersuchen und somit auch rasche Konzentrationsänderungen, wie sie in der frühen Phase ablaufen, genau zu erfassen.
Die Berechnungen basieren auf der Vorstellung, daß die Insulinfreisetzung nach einem β-zytotropen Reiz bolusartig in die Vena cava inferior erfolgt. Das bedeutet, daß die Zeit bis zu seinem Erscheinen im arteriellen Blut so kurz ist, daß sie mit annähernd Null bezeichnet werden kann. Von der Annahme einer bolusartigen Insulinfreisetzung ausgehend ist es möglich durch Rückwärtsextrapolation der Eliminationskurve eine fiktive Anfangskonzentration zu ermitteln. Gleichzeitig mit der Insulinabgabe setzt jedoch die Elimination ein. Wie DÖRFLER et al. (1974) zeigen konnten, verteilt sich diese Anfangskonzentration im sog. primären Verteilungsraum, der eine rein mathematische Größe darstellt. Bei Versuchen mit exogen zugeführtem Insulin konnte die Größe dieses Verteilungsraumes mittels Division der verabreichten Insulinmenge durch die Insulinkonzentration bei Injektionsbeginn rechnerisch bestimmt werden.
Bei semilogarithmischer Darstellung der gemessenen Insulinkonzentrationen (jeweils nach Abzug der basalen Insulinspiegel) läßt sich spätestens zwei Minuten nach bolusartiger Injektion von Fremdinsulin ein Abfall der Insulinspiegel nach einer Exponentialfunktion erster Ordnung vermuten: $y_t = y_0 \cdot e^{-k \cdot t}$ (Dost, 1968). Die Steigung k ist ein Maß für den Abfall der Insulinkonzentration. Die

bei exogen zugeführtem Insulin errechneten k-Werte legten wir auch bei unseren Untersuchungen mit endogen freigesetztem Insulin zugrunde.
Durch Rückwärtsextrapolation obiger Gleichung erhielten wir die Anfangskonzentration y_0. Die nach intravenöser Gabe von Glukose bolusartig freigesetzte Insulinmenge kann nun durch Multiplikation der Anfangskonzentration y_0 mit dem Wert für den primären Verteilungsraum ermittelt werden.
Bei der Auswertung und Beurteilung der Kurvenverläufe von Glukose und Insulin wurden folgende in den Tabellen II und III aufgeführte Parameter berücksichtigt:
Der Insulin-Nüchternspiegel (Ins-bas), die Gipfelzeit von Insulin (Ins-t-max) und Glukose (Gluk-t-max), ferner der Anstiegsbeginn von Insulin und Glukose (Ins-t-bas, Gluk-t-bas), die Insulinfreisetzung in der frühen Phase (Ins-bolus) sowie die Steigung des Insulinspiegelabfalles in der frühen Phase (k-Ins). Weiterhin betrachteten wir als Maß für die Insulinsekretion in der späten Phase (Ins-spät) die durchschnittliche Erhöhung der Insulinspiegel zwischen der 20. und 30. Minute über dem Basalspiegel und schließlich noch den Glukose-Assimilationskoeffizienten (k-Gluk).

C) ERGEBNISSE

In Tabelle IV - XII sind die arteriellen Glukose- und Insulinspiegel nach intravenöser Glukosezufuhr zusammengestellt. Die Abbildungen 1 - 18 zeigen die entsprechenden graphischen Darstellungen dieser Meßwerte.

1. Verlauf der arteriellen Insulin- und Glukosespiegel bei den stoffwechselgesunden Normalpersonen

Bedingt durch die kontinuierliche arterielle Blutentnahme läßt sich bei den verschiedenen Untersuchungen eine gute zeitliche Auflösung der Konzentrationsänderungen von Insulin und Glukose erreichen.
Wir injizierten drei stoffwechselgesunden, männlichen Normalpersonen (im Alter zwischen 24 und 28 Jahren) jeweils 0,5 g Glukose/kg Körpergewicht kontinuierlich über einen Zeitraum von drei Minuten. Dabei beobachteten wir einen steilen Anstieg des arteriell bestimmten IRI in einem Zeitraum zwischen 64 und 80 Sekunden nach Beginn der Glukoseinfusion. Die bis zu diesem Zeitpunkt gemessenen Insulinspiegel entsprachen im Mittel den Initialwerten.
Die jeweils maximale Insulinkonzentration war nach 136 - 172 Sekunden nach Injektionsbeginn erreicht. Die Ausgangsinsulinwerte lagen zwischen 30 und 35 µE/ml, die Maximalwerte zwischen 84 und 218 µE/ml. Die bolusartige Insulinfreisetzung in der frühen Phase betrug 0,44 - 0,64 I.E. Als Maß der Insulinfreisetzung in der späten Phase (Ins-spät) bestimmten wir die durchschnittliche Erhöhung der Insulinspiegel über die Basalspiegel zu den Zeitpunkten 20, 25 und 30 Minuten. Bei den gesunden Probanden lagen die Insulinspiegel in diesem Zeitraum zwischen 12 - 32 µE/ml über den Basalspiegeln.

Der Anstiegsbeginn der arteriell gemessenen Glukosespiegel lag bei den Normalpersonen in einem Zeitraum zwischen 32 und 40 Sekunden nach Beginn der Glukosein-

fusion. Der maximale Glukosespiegel war nach 184 - 216 Sekunden erreicht. Der Glukose-Assimilationskoeffizient (k-Gluk), ein Maß für die Geschwindigkeit der Glukose-Elimination aus dem Blut, lag bei Werten zwischen 3,21 - 4,07 $sec.^{-1}$.
Nach Versuchsende lagen die Blutzuckerwerte mit durchschnittlich 160 mg/dl noch deutlich über den Nüchternwerten.

2. Verlauf der arteriellen Insulin- und Glukosespiegel bei den Patienten mit manifestem Diabetes mellitus

Die initialen arteriellen Insulinspiegel lagen in einem Bereich zwischen 24 und 37 µE/ml. Bei zwei der Patienten, nämlich L.H. und W.Hu., zeigte sich nach Glukoseinjektion kein signifikanter Anstieg der Insulinspiegel in der frühen Phase. Somit war eine quantitative Berechnung der Insulinausschüttung bei diesen Patienten nicht möglich. Bei dem Patienten W.Hu. fällt auf, daß es in der Zeitspanne zwischen der 20. und 30. Minute zu einem leichtgradigen Insulinanstieg kommt. Die in diesem Zeitraum gemessenen Werte liegen um durchschnittlich 11 µE/ml über den Initialwerten. Bei dem Patient L.H. ist während des gesamten Untersuchungszeitraumes kein Anstieg der Insulinspiegel zu beobachten.
Patient W.He. zeigte nach 84 Sekunden den Anstiegsbeginn der Insulinausschüttung, nach 192 Sekunden war der maximale Insulinspiegel mit 69 µE/ml erreicht. Die Insulinfreisetzung in der frühen Phase lag bei 0,39 I.E., der k-Wert bei 0,0037 $sec.^{-1}$. Das Verhalten der Insulinspiegel in der späten Phase war analog dem bei dem Patienten W.Hu.

Der Anstieg der Glukosespiegel war nach 40 - 72 Sekunden erreicht, die maximalen Blutzuckerwerte lagen zwischen 600 und 700 mg/dl. Diese Spitzenwerte waren zwischen der 88. und 192. Sekunde erreicht. Der Glukose-Assimila-

tionskoeffizient (k-Gluk) betrug 1,26 - 1,78 $sec.^{-1}$. Bei Versuchsende wurden Blutzuckerwerte gemessen, die zwischen 195 und 305 mg/dl betrugen.

3. Verlauf der arteriellen Insulin- und Glukosespiegel bei Patienten mit chronischer Pankreatitis und Diabetes mellitus

Die initialen Insulinspiegel lagen zwischen 20 und 30 µE/ml. Bei allen drei Patienten dieser Gruppe war kein signifikanter Anstieg der Insulinspiegel in der frühen Phase zu beobachten. Bei den Patienten E.U. und W.Ö. ist in der Spätphase (zwischen 20. und 30. Minute) wiederum eine leicht ansteigende Tendenz der Insulinspiegel gegenüber den Initialwerten zu erkennen, die Werte liegen 8 - 12 µE/ml über den Initialwerten.

Die arteriell gemessenen Glukosespiegel hatten ihren Anstiegsbeginn in der 32. - 48. Sekunde, die maximalen Glukosewerte waren nach 144 - 272 Sekunden erreicht. Die Glukosespitzenwerte bewegten sich zwischen 428 und 730 mg/dl. Der Glukose-Assimiliationskoeffizient (k-Gluk) lag in einem Bereich von 1,20 - 1,82 $sec.^{-1}$. Die nach Versuchsende gemessenen Blutzuckerwerte bewegten sich in einem Bereich zwischen 245 und 370 mg/dl.

Tabelle I: Alter, Größe, Gewicht und Vorerkrankungen der Versuchspersonen

Proband	Alter Jahre	Größe cm	Gewicht kg	Diabetes	Pankreatitis
A.N.	28	176	70	-	-
N.K.	24	182	67	-	-
W.L.	25	179	66	-	-
L.H.	56	171	70,5	+	+
W.He.	67	173	76	+	-
W.Hu.	61	164,5	73,5	+	-
R.M.	48	184	75	+	+
E.U.	35	179	70	+	+
W.Ö.	57	164	71	+	+

Tabelle II: Wichtige Parameter der Insulinkurven

Proband	Ins-bas µE/ml	Ins-t-bas sek	Ins-bol I.E.	Ins-spät µE/ml	Ins-t-max sek	K-Ins sek^{-1}
A.N.	30	64	0,46	12	172	0,0033
N.K.	35	80	0,44	13	144	0,0025
W.L.	30	80	0,64	32	136	0,0058
L.H.	24	172	-	kein Anstieg	288	-
W.He.	37	84	0,39	28	192	0,0037
W.Hu.	34	96	-	11	128	-
R.M.	29	152	-	kein Anstieg	216	-
E.U.	20	-	-	12	-	-
W.Ö.	27	280	-	8	280	-

Tabelle III: Wichtige Parameter der Glukosekurven

Proband	Gluk-t-bas sek	Gluk-t-max sek	Gluk-max mg%	Glukose nach 30 Min. mg%	K-Gluk. sek^{-1}
A.N.	32	200	400	138	3,55
N.K.	32	184	498	159	3,21
W.L.	40	216	620	182	4,07
L.H.	72	176	600	195	1,43
W.He.	48	88	630	fehlt	1,78
W.Hu.	40	192	650	305	1,26
R.M.	40	200	410	294	1,20
E.U.	32	272	660	245	1,82
W.Ö.	48	144	730	370	1,41

Tabelle IV: Glukose- und Insulinspiegel im arteriellen Serum bei Untersuchung Nr. I (Patient: A.N.)

Zeit Min	Zeit Sek	Insulin µE/ml	Glukose mg%	Zeit Min	Zeit Sek	Insulin µE/ml	Glukose mg%
L_1	-	31	50	4	16-24	--	---
L_2	-	34	80	4	24-32	--	---
0	00-08	26	56	4	32-40	62	228
0	08-16	24	80	4	40-48	68	245
0	16-24	32	56	4	48-56	96	288
0	24-32	34	144	4	56-64	73	270
0	32-40	32	156	5	04-12	67	280
0	40-48	28	128	5	12-20	--	---
0	48-56	28	173	5	20-28	--	---
0	56-64	31	315	5	28-36	--	---
1	04-12	--	---	5	36-44	--	---
1	12-20	--	---	5	44-52	--	---
1	20-28	64	315	5	52-60	--	---
1	28-36	--	---	6	00-08	49	312
1	36-44	--	---	6	08-16	53	298
1	44-52	--	---	6	16-24	55	330
1	52-60	102	344	6	24-32	62	340
2	00-08	104	300	6	32-40	64	314
2	08-16	102	380	6	40-48	55	314
2	16-24	83	385	6	48-56	44	311
2	24-32	96	311	6	56-64	52	311
2	32-40	107	330	7	30-60	48	225
2	40-48	89	297	8	00-30	50	250
2	48-56	96	360	8	30-60	56	290
2	56-64	84	380	9	00-30	50	300
3	04-12	96	373	9	30-60	56	278
3	12-20	82	396	10		48	270
3	20-28	100	400	11		42	280
3	28-36	96	398	12		45	265
3	36-44	90	345	13		46	268
3	44-52	99	228	14		46	258
3	52-60	82	245	15		50	240
4	00-08	--	---	17		46	240
4	08-16	--	---	20		48	183
				25		36	155
				30		42	138

Tabelle V: Glukose- und Insulinspiegel im arteriellen Serum bei Untersuchung Nr. II (Patient: N.K.)

Zeit Min	Zeit Sek	Insulin µE/ml	Glukose mg%	Zeit Min	Zeit Sek	Insulin µE/ml	Glukose mg%
L_1	-	40	46	4	24-32	78	384
L_2	-	45	71	4	32-40	81	339
0	00-08	43	88	4	40-48	70	332
0	08-16	34	81	4	48-56	67	376
0	16-24	28	98	4	56-64	70	350
0	24-32	34	130	5	04-12	62	350
0	32-40	34	177	5	12-20	74	281
0	40-48	28	294	5	20-28	64	335
0	48-56	30	315	5	28-36	71	290
0	56-64	--	---	5	36-44	66	289
1	04-12	--	---	5	44-52	62	328
1	12-20	--	---	5	52-60	62	343
1	20-28	40	470	6	00-08	62	300
1	28-36	--	---	6	08-16	--	---
1	36-44	53	424	6	12-24	--	---
1	44-52	61	340	6	24-32	--	---
1	52-60	66	428	6	32-40	72	300
2	00-08	81	450	6	40-48	62	310
2	08-16	72	476	6	48-56	56	320
2	16-24	70	458	6	56-64	57	350
2	24-32	87	498	7	30-60	72	320
2	32-40	61	281	8	00-30	72	285
2	40-48	62	492	8	30-60	77	375
2	48-56	70	340	9	00-30	64	285
2	56-64	67	498	9	30-60	67	320
3	04-12	57	498	10		61	320
3	12-20	--	---	11		60	288
3	20-28	--	---	12		65	259
3	28-36	84	444	13		57	263
3	36-44	66	390	14		50	250
3	44-52	76	420	15		48	270
3	52-60	68	395	17		46	265
4	00-08	76	388	20		54	210
4	08-16	76	368	25		46	163
4	16-24	76	385	30		45	159

Tabelle VI: Glukose- und Insulinspiegel im arteriellen Serum bei Untersuchung Nr. III (Patient: W.L.)

Zeit Min	Zeit Sek	Insulin µE/ml	Glukose mg%	Zeit Min	Zeit Sek	Insulin µE/ml	Glukose mg%
L_1	-	31	72	4	24-32	90	375
L_2	-	30	78	4	32-40	--	---
0	00-08	26	79	4	40-48	--	---
0	08-16	29	71	4	48-56	--	---
0	16-24	30	77	4	56-64	80	366
0	24-32	29	75	5	04-12	89	370
0	32-40	24	162	5	12-20	82	385
0	40-48	38	200	5	20-28	92	311
0	48-56	30	240	5	28-36	--	---
0	56-64	31	348	5	36-44	--	---
1	04-12	33	370	5	44-52	--	---
1	12-20	33	372	5	52-60	88	311
1	20-28	41	342	6	00-08	86	290
1	28-36	--	---	6	08-16	81	298
1	36-44	--	---	6	16-24	88	361
1	44-52	122	367	6	24-32	104	345
1	52-60	118	350	6	32-40	82	316
2	00-08	127	420	6	40-48	88	365
2	08-16	180	430	6	48-56	75	341
2	16-24	218	448	6	56-64	77	250
2	24-32	184	448	7	30-60	77	354
2	32-40	184	455	8	00-30	89	340
2	40-48	162	430	8	30-60	59	325
2	48-56	172	438	9	00-30	71	292
2	56-64	132	490	9	30-60	70	325
3	04-12	132	482	10		76	246
3	12-20	130	392	11		60	270
3	20-28	138	560	12		80	218
3	28-36	106	570	13		82	262
3	36-44	100	620	14		86	243
3	44-52	100	356	15		71	240
3	52-60	118	490	17		71	240
4	00-08	102	476	20		70	200
4	08-16	88	432	25		59	196
4	16-24	107	385	30		56	182

Tabelle VII: Glukose- und Insulinspiegel im arteriellen Serum bei Untersuchung Nr. IV (Patient: L.H.)

Zeit Min	Zeit Sek	Insulin µE/ml	Glukose mg%	Zeit Min	Zeit Sek	Insulin µE/ml	Glukose mg%
L_1	-	28	82	4	24-32	28	362
L_2	-	23	85	4	32-40	28	364
0	00-08	23	65	4	40-48	38	361
0	08-16	21	88	4	48-56	32	362
0	16-24	28	95	4	56-64	24	400
0	24-32	25	88	5	04-12	22	358
0	32-40	21	86	5	12-20	28	340
0	40-48	28	83	5	20-28	28	320
0	48-56	22	68	5	28-36	33	300
0	56-64	23	94	5	36-44	24	350
1	04-12	21	285	5	44-52	30	356
1	12-20	17	292	5	52-60	26	276
1	20-28	--	---	6	00-08	25	330
1	28-36	--	---	6	08-16	29	367
1	36-44	20	400	6	14-24	27	370
1	44-52	28	370	6	24-32	26	290
1	52-60	26	484	6	32-40	18	310
2	00-08	25	400	6	40-48	22	330
2	08-16	17	325	6	48-56	26	300
2	16-24	18	400	6	56-64	24	350
2	24-32	18	510	7	30-60	18	310
2	32-40	18	480	8	00-30	21	322
2	40-48	26	524	8	30-60	21	290
2	48-56	26	600	9	00-30	20	312
2	56-64	17	580	9	30-60	23	300
3	04-12	28	532	10		24	309
3	12-20	29	420	11		19	272
3	20-28	18	484	12		25	272
3	28-36	28	424	13		21	304
3	36-44	22	450	14		21	268
3	44-52	22	410	15		24	270
3	52-60	22	380	17		24	262
4	00-08	26	380	20		26	240
4	08-16	--	---	25		22	250
4	16-24	--	---	30		21	195

Tabelle VIII: Glukose- und Insulinspiegel im arteriellen Serum bei Untersuchung Nr. V (Patient: W.He.)

Zeit Min	Zeit Sek	Insulin µE/ml	Glukose mg%	Zeit Min	Zeit Sek	Insulin µE/ml	Glukose mg%
L_1	-	35	100	4	24-32	67	378
L_2	-	36	80	4	32-40	62	346
0	00-08	30	92	4	40-48	61	398
0	08-16	36	110	4	48-56	57	482
0	16-24	38	84	4	56-64	49	446
0	24-32	42	116	5	04-12	50	410
0	32-40	41	178	5	12-20	56	390
0	40-48	36	192	5	20-28	45	370
0	48-56	--	---	5	28-36	53	450
0	56-64	--	---	5	36-44	49	420
1	04-12	--	---	5	44-52	54	430
1	12-20	35	500	5	52-60	56	380
1	20-28	39	680	6	00-08	51	410
1	28-36	48	590	6	08-16	48	400
1	36-44	50	440	6	16-24	44	400
1	44-52	47	470	6	24-32	46	422
1	52-60	55	444	6	32-40	49	346
2	00-08	58	420	6	40-48	57	370
2	08-16	50	550	6	48-56	51	405
2	16-24	58	660	6	56-64	51	400
2	24-32	61	582	7	30-60	--	---
2	32-40	62	630	8	00-30	49	380
2	40-48	62	504	8	30-60	50	358
2	48-56	69	440	9	00-30	47	380
2	56-64	67	554	9	30-60	--	---
3	04-12	67	520	10		46	380
3	12-20	50	454	11		50	370
3	20-28	53	420	12		53	300
3	28-36	65	490	13		61	330
3	36-44	54	458	14		67	370
3	44-52	55	454	15		60	340
3	52-60	54	364	17		--	---
4	00-08	--	---	20		70	296
4	08-16	--	---	25		--	---
4	16-24	--	---	30		--	---

Tabelle IX: Glukose- Insulinspiegel im arteriellen Serum bei Untersuchung Nr. VI (Patient W. Hu.)

Zeit Min	Sek	Insulin µE/ml	Glukose mg%	Zeit Min	Sek	Insulin µE/ml	Glukose mg%
L_1	-	33	175	4	24-32	--	---
L_2	-	36	182	4	32-40	--	---
0	00-08	34	175	4	40-48	--	---
0	08-16	31	210	4	48-56	31	462
0	16-24	--	---	4	56-64	36	480
0	24-32	--	---	5	04-12	36	470
0	32-40	36	444	5	12-20	37	480
0	40-48	33	594	5	20-28	30	378
0	48-56	36	520	5	28-36	30	410
0	56-64	--	---	5	36-44	34	430
1	04-12	--	---	5	44-52	32	432
1	12-20	--	---	5	52-60	37	432
1	20-28	31	620	6	00-08	44	406
1	28-36	42	520	6	08-16	40	400
1	36-44	36	470	6	16-24	32	498
1	44-52	31	422	6	24-32	30	456
1	52-60	34	474	6	32-40	34	404
2	00-08	40	470	6	40-48	31	440
2	08-16	33	440	6	48-56	34	390
2	16-24	31	498	6	56-64	34	395
2	24-32	37	540	7	30-60	43	424
2	32-40	38	530	8	00-30	34	420
2	40-48	37	520	8	30-60	36	398
2	48-56	42	540	9	00-30	36	382
2	56-64	38	600	9	30-60	34	350
3	04-12	30	650	10		40	395
3	12-20	34	620	11		43	370
3	20-28	38	534	12		34	376
3	28-36	30	510	13		34	370
3	36-44	31	510	14		32	368
3	44-52	28	500	15		34	360
3	52-60	31	518	17		37	360
4	00-08	33	554	20		50	324
4	08-16	28	504	15		45	315
4	16-24	--	---	30		40	305

Tabelle X: Glukose- und Insulinspiegel im arteriellen Serum bei Untersuchung Nr. VII (Patient R.M.)

Zeit Min	Zeit Sek	Insulin µE/ml	Glukose mg%	Zeit Min	Zeit Sek	Insulin µE/ml	Glukose mg%
L_1	-	34	75	4	24-32	26	312
L_2	-	30	90	4	32-40	32	340
0	00-08	28	69	4	40-48	29	370
0	08-16	29	95	4	48-56	23	384
0	16-24	25	94	4	56-64	23	430
0	24-32	--	--	5	04-12	26	370
0	32-40	--	--	5	12-20	34	316
0	40-48	--	--	5	20-28	29	364
0	48-56	24	270	5	28-36	25	284
0	56-64	--	--	6	36-44	28	340
1	04-12	--	--	6	44-52	26	328
1	12-20	--	--	6	52-60	--	--
1	20-28	--	--	6	00-08	--	--
1	28-36	--	--	6	08-16	--	--
1	36-44	27	312	6	16-24	30	350
1	44-52	--	--	6	24-32	24	310
1	52-60	--	--	6	32-40	31	336
2	00-08	--	--	6	40-48	31	350
2	08-16	26	340	6	48-56	29	390
2	16-24	--	--	6	56-64	26	390
2	24-32	--	--	7	30-60	32	360
2	32-40	35	384	8	00-30	29	380
2	40-48	--	--	8	30-60	30	360
2	48-56	--	--	9	00-30	32	346
2	56-64	--	--	9	30-60	28	314
3	04-12	--	--	10		32	310
3	12-20	28	410	11		20	294
3	20-28	28	378	12		27	284
3	28-36	36	340	13		22	300
3	36-44	30	384	14		26	310
3	44-52	35	386	15		24	280
3	52-60	--	--	17		30	284
4	00-08	--	--	20		31	260
4	08-16	--	--	25		29	224
4	16-24	32	368	30		25	294

Tabelle XI: Glukose- und Insulinspiegel im arteriellen Serum bei Untersuchung Nr. VIII (Patient: E.U.)

Zeit Min	Zeit Sek	Insulin µE/ml	Glukose mg%	Zeit Min	Zeit Sek	Insulin µE/ml	Glukose mg%
L_1	-	18	94	4	24-32	20	660
L_2	-	18	120	4	32-40	20	656
0	00-08	20	145	4	40-48	27	346
0	08-16	20	145	4	48-56	20	450
0	16-24	24	192	4	56-64	18	384
0	24-32	18	331	5	04-12	20	408
0	32-40	21	370	5	12-20	18	360
0	40-48	18	298	5	20-28	22	480
0	48-56	21	460	5	28-36	18	400
0	56-64	22	358	5	36-44	18	400
1	04-12	20	380	5	44-52	18	346
1	12-20	22	500	5	12-60	17	390
1	20-28	27	520	6	00-08	21	362
1	28-36	18	346	6	08-16	18	366
1	36-44	21	370	6	16-24	20	400
1	44-52	20	440	6	24-32	--	---
1	52-60	--	---	6	32-40	--	---
2	00-08	--	---	6	40-48	18	388
2	08-16	20	410	6	48-56	28	375
2	16-24	20	478	6	56-64	26	380
2	24-32	20	410	7	30-60	24	400
2	32-40	24	450	8	00-30	27	365
2	40-48	19	500	8	30-60	26	370
2	48-56	21	400	9	00-30	24	360
2	56-64	21	570	9	30-60	24	257
3	04-12	24	442	10		27	355
3	12-20	20	300	11		22	335
3	20-28	18	400	12		32	240
3	28-36	21	470	13		32	360
3	36-44	21	420	14		29	332
3	44-52	21	470	15		33	256
3	52-60	18	360	17		--	---
4	00-08	17	378	20		25	300
4	08-16	17	440	25		33	290
4	16-24	21	560	30		37	245

Tabelle XII: Glukose- und Insulinspiegel im arteriellen Serum bei Untersuchung Nr. IX (Patient: W.Ö.)

Zeit Min	Zeit Sek	Insulin µE/ml	Glukose mg%	Zeit Min	Zeit Sek	Insulin µE/ml	Glukose mg%
L_1	-	24	185	4	24-32	22	520
L_2	-	30	194	4	32-40	22	480
0	00-08	37	205	4	40-48	38	500
0	08-16	27	185	4	48-56	35	370
0	16-24	27	180	4	56-64	31	490
0	28-32	22	177	5	04-12	36	509
0	32-40	22	169	5	12-20	--	---
0	40-48	35	250	5	20-28	31	480
0	48-56	35	300	5	28-36	--	---
0	56-64	25	330	5	36-44	--	---
1	04-12	30	410	5	44-52	--	---
1	12-20	32	500	5	52-60	--	---
1	20-28	--	---	6	00-08	36	520
1	28-36	--	---	6	08-16	38	510
1	36-44	32	500	6	16-24	38	420
1	44-52	35	560	6	24-32	38	470
1	52-60	31	500	6	32-40	25	520
2	00-08	26	560	6	40-48	31	460
2	08-16	31	530	6	48-56	31	480
2	16-24	30	730	6	56-64	29	520
2	24-32	31	520	7	30-60	36	520
2	32-40	23	660	8	00-30	38	554
2	40-48	26	630	8	30-60	36	400
2	48-56	35	660	9	00-30	31	378
2	56-64	20	670	9	30-60	28	430
3	04-12	--	---	10		22	295
3	12-20	--	---	11		30	300
3	20-28	--	---	12		25	390
3	28-36	22	680	13		25	490
3	36-44	21	500	14		28	474
3	44-52	22	460	15		28	450
3	52-60	23	530	17		28	410
4	00-08	21	350	20		38	378
4	08-16	22	390	25		36	235
4	16-24	21	500	30		30	370

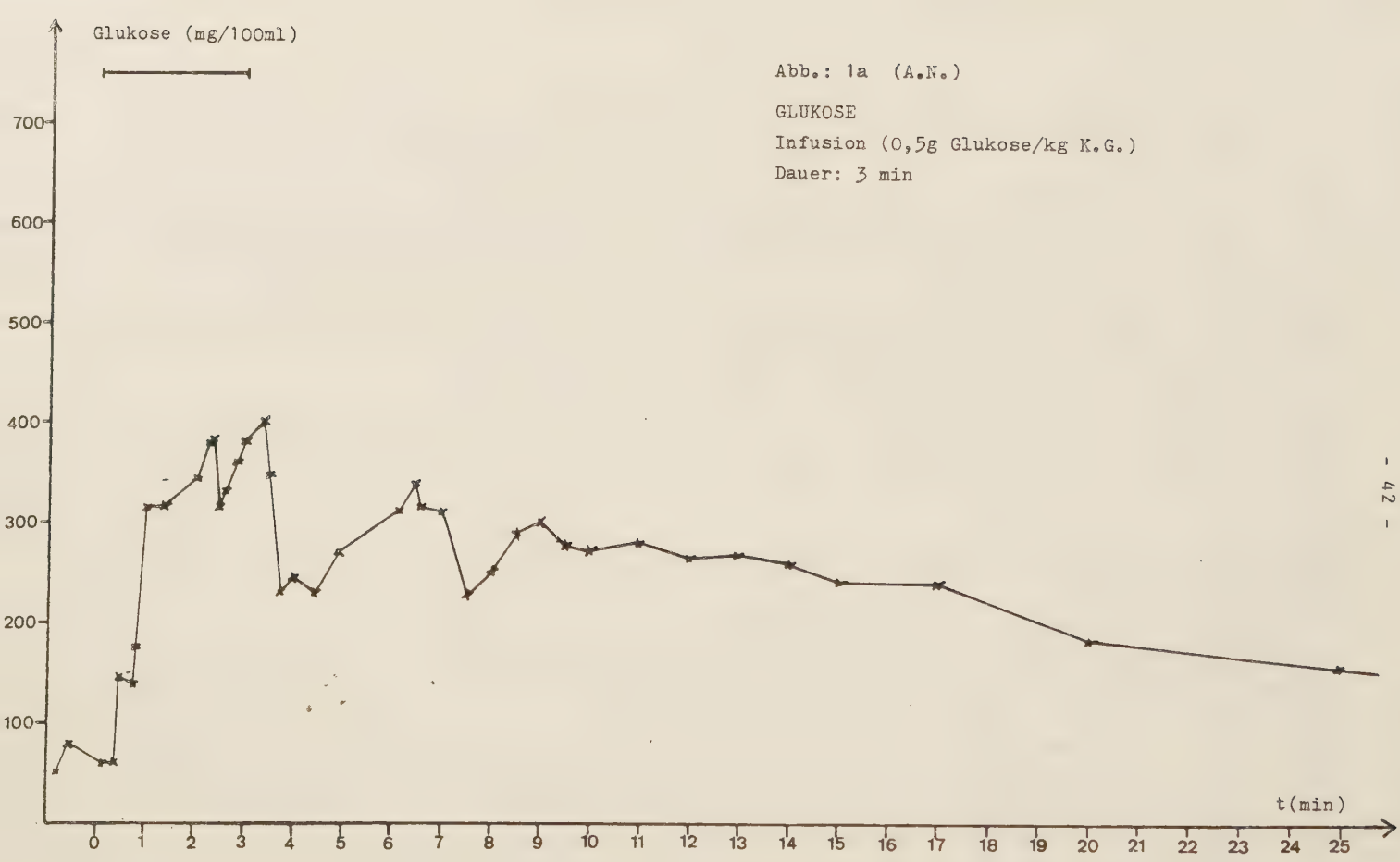


Abb.: 1a (A.N.)

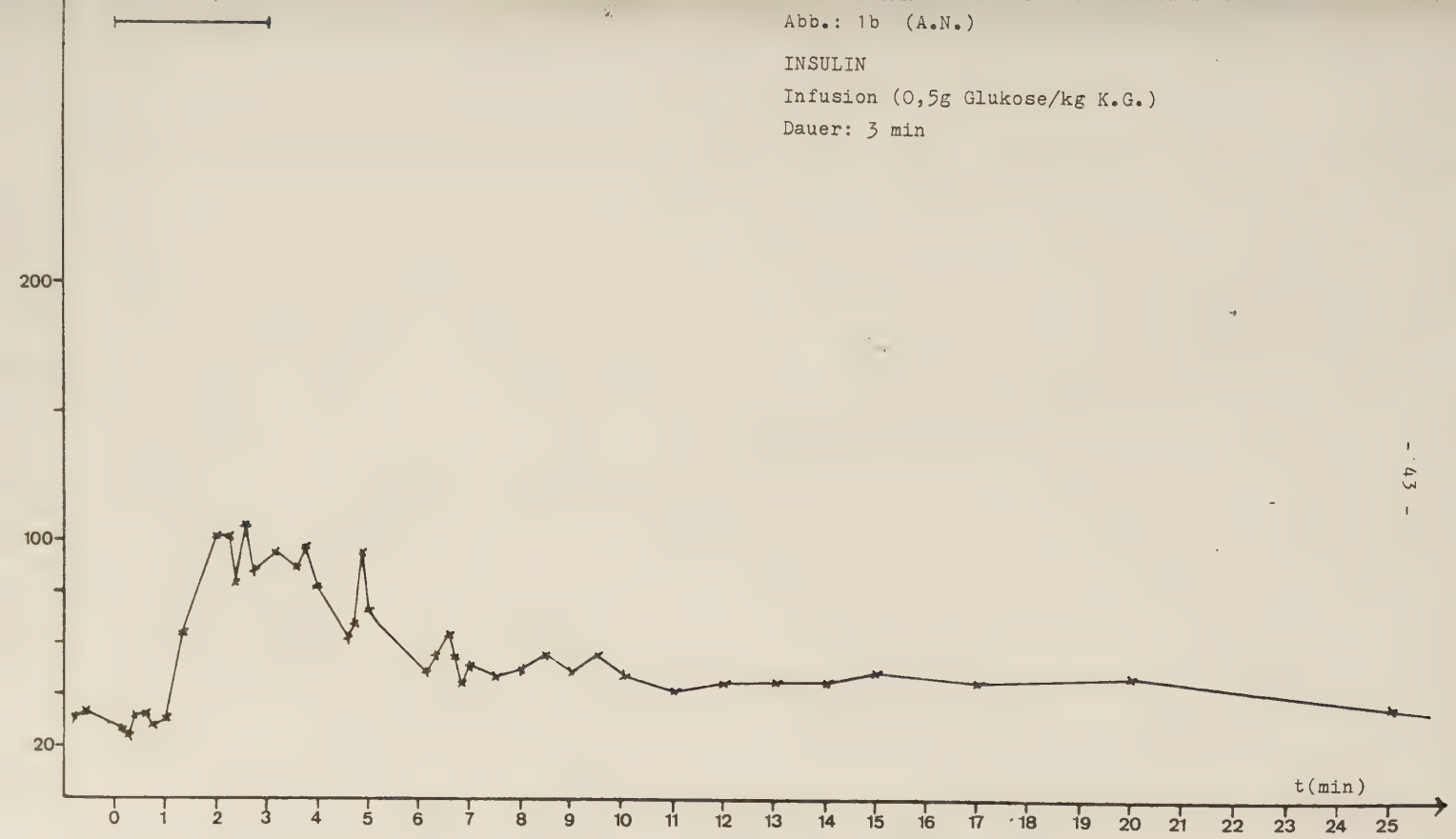
GLUKOSE

Infusion (0,5g Glukose/kg K.G.)

Dauer: 3 min

Abb.: 1b (A.N.)

INSULIN
Infusion (0,5g Glukose/kg K.G.)
Dauer: 3 min



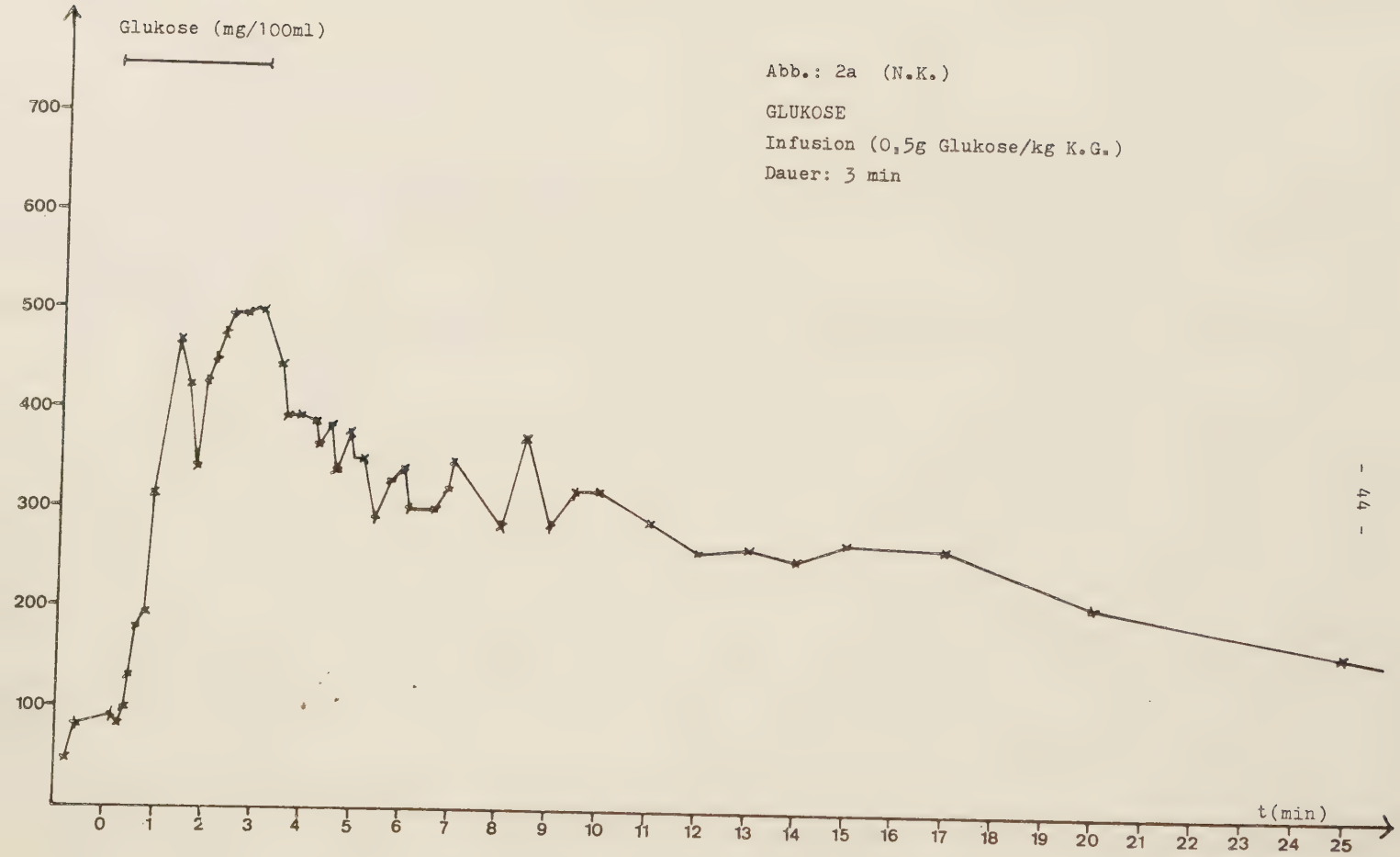


Abb.: 2a (N.K.)

GLUKOSE

Infusion (0,5g Glukose/kg K.G.)

Dauer: 3 min

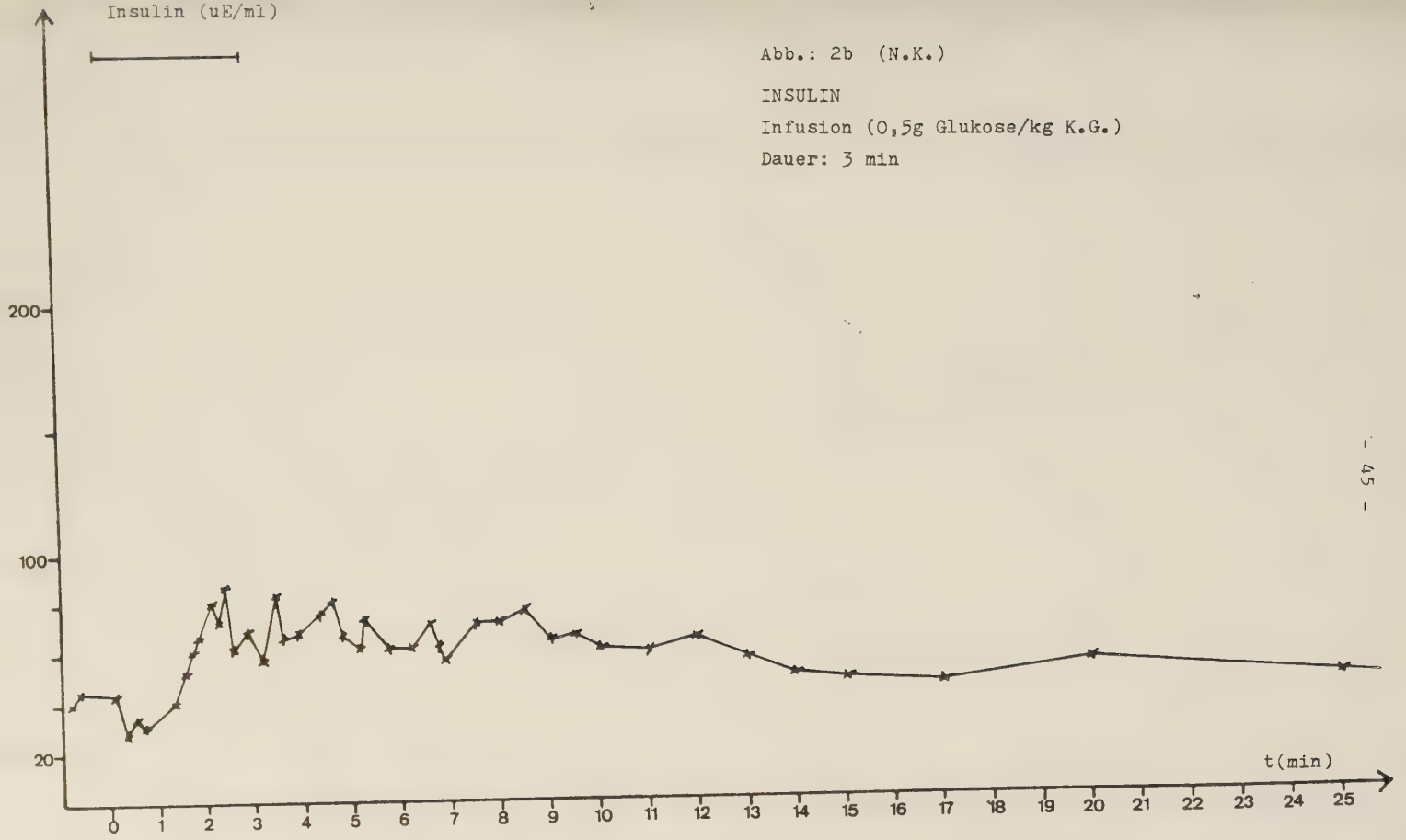


Abb.: 2b (N.K.)

INSULIN

Infusion (0,5g Glukose/kg K.G.)

Dauer: 3 min

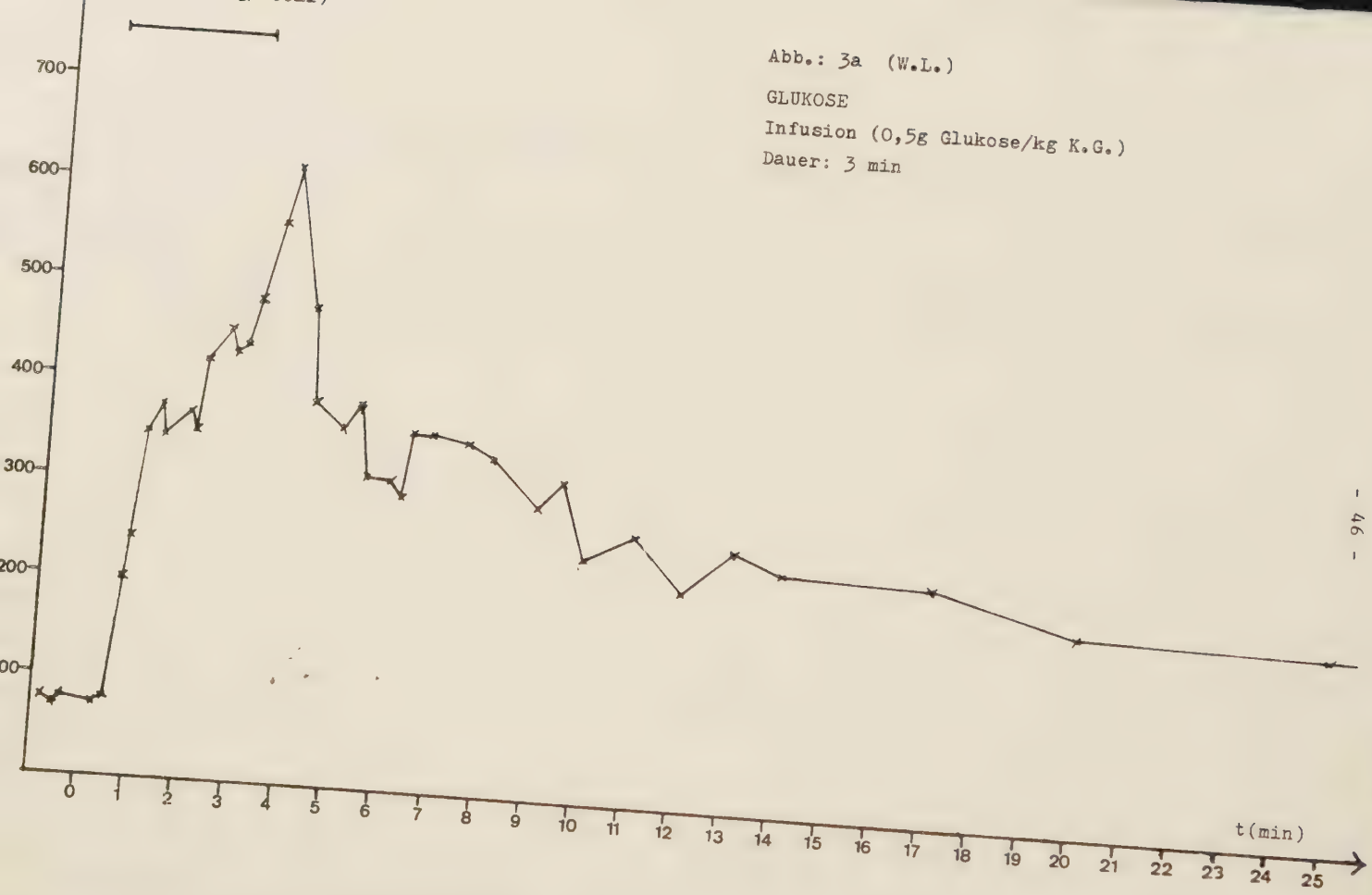


Abb.: 3a (W.L.)

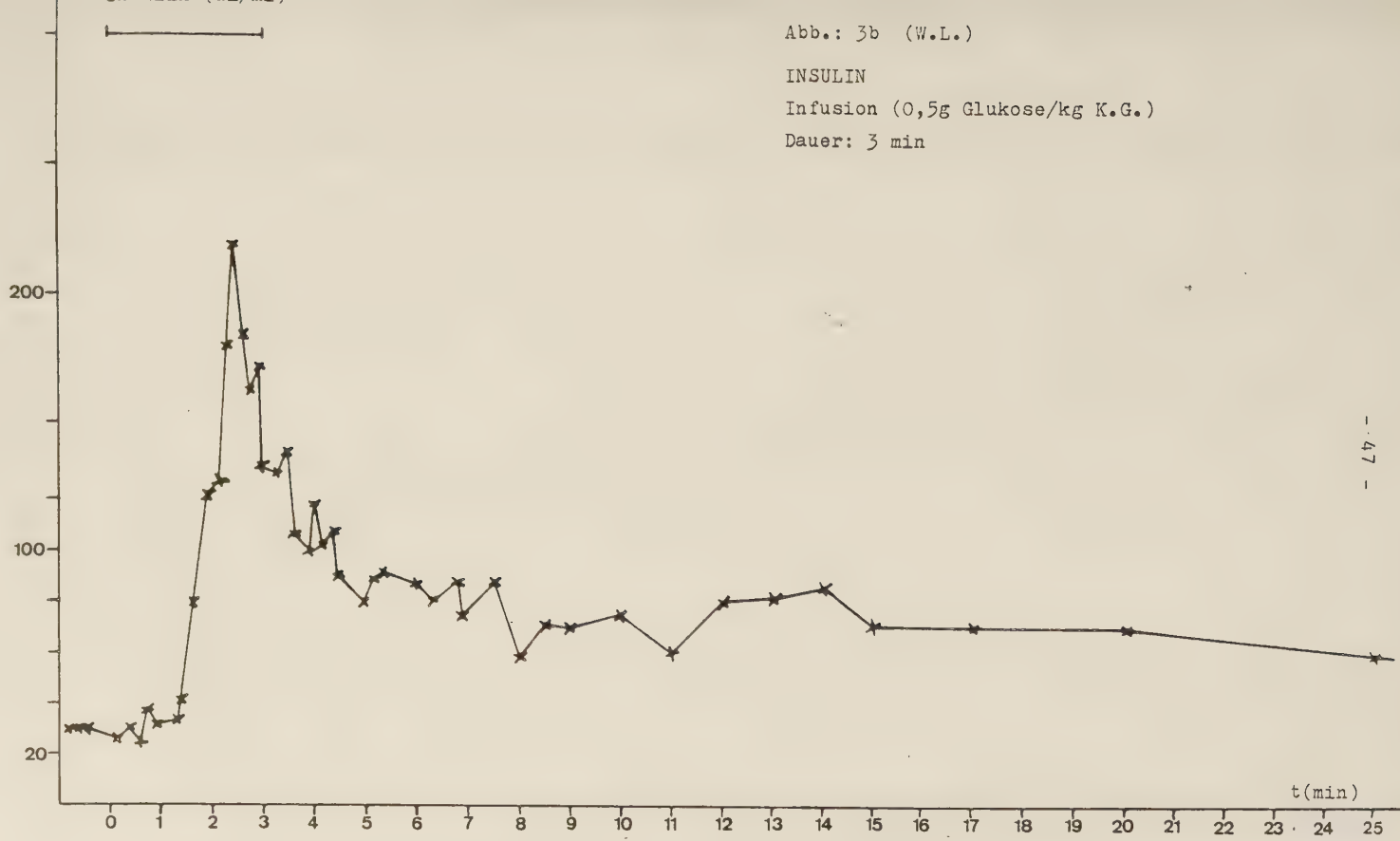
GLUKOSE

Infusion (0,5g Glukose/kg K.G.)

Dauer: 3 min

Abb.: 3b (W.L.)

INSULIN
Infusion (0,5g Glukose/kg K.G.)
Dauer: 3 min



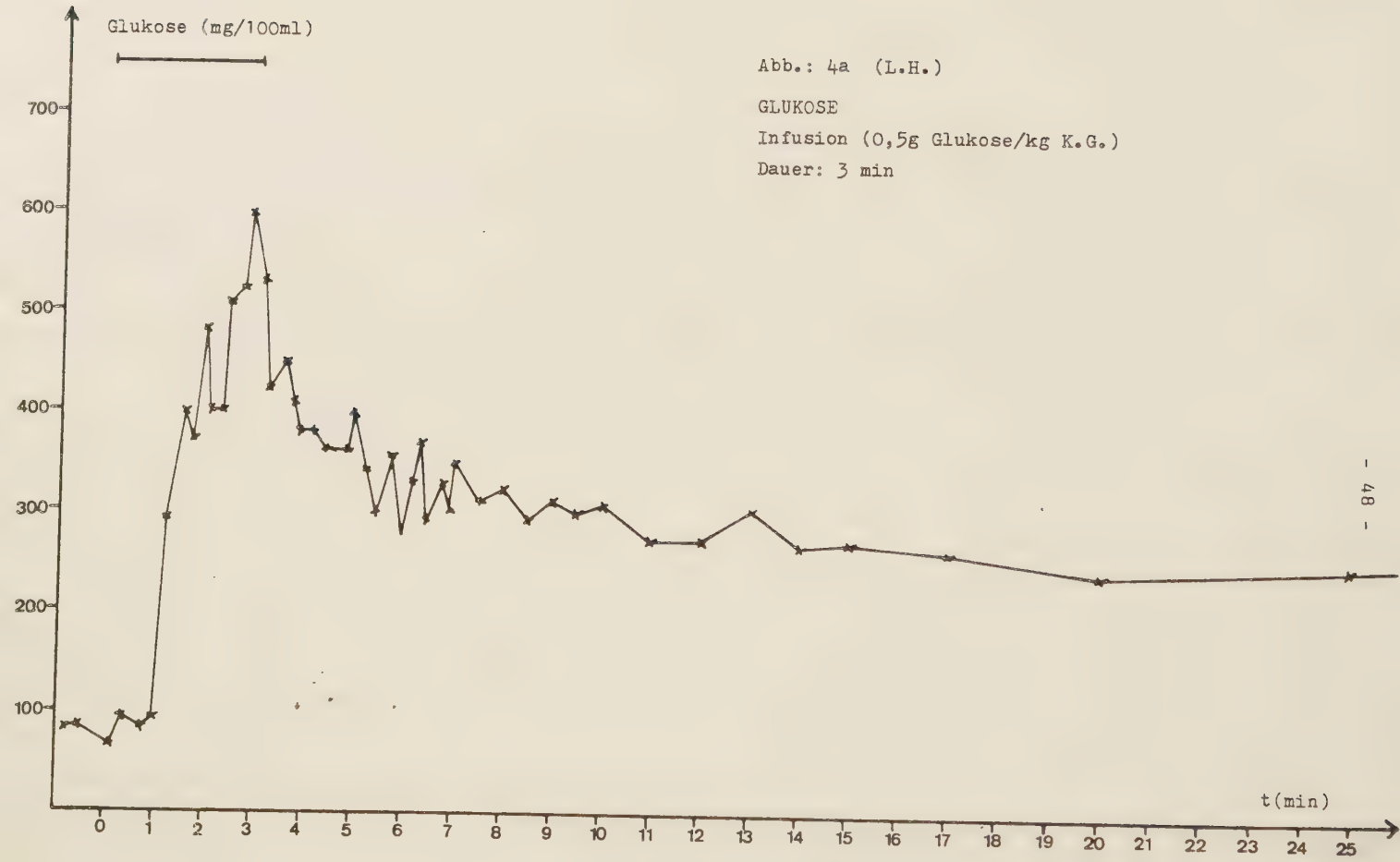


Abb.: 4a (L.H.)

GLUKOSE

Infusion (0,5g Glukose/kg K.G.)

Dauer: 3 min

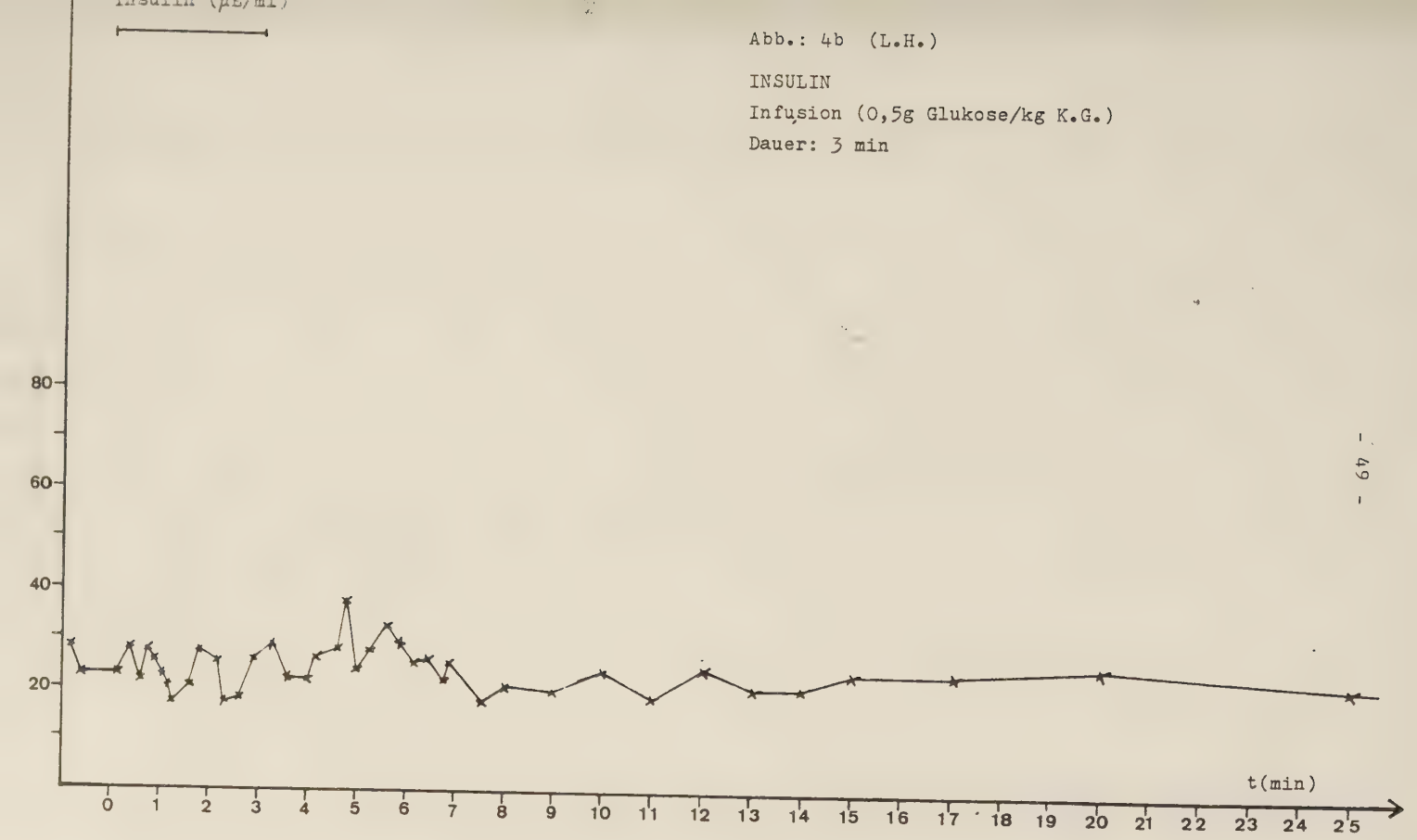


Abb.: 4b (L.H.)

INSULIN
Infusion (0,5g Glukose/kg K.G.)
Dauer: 3 min

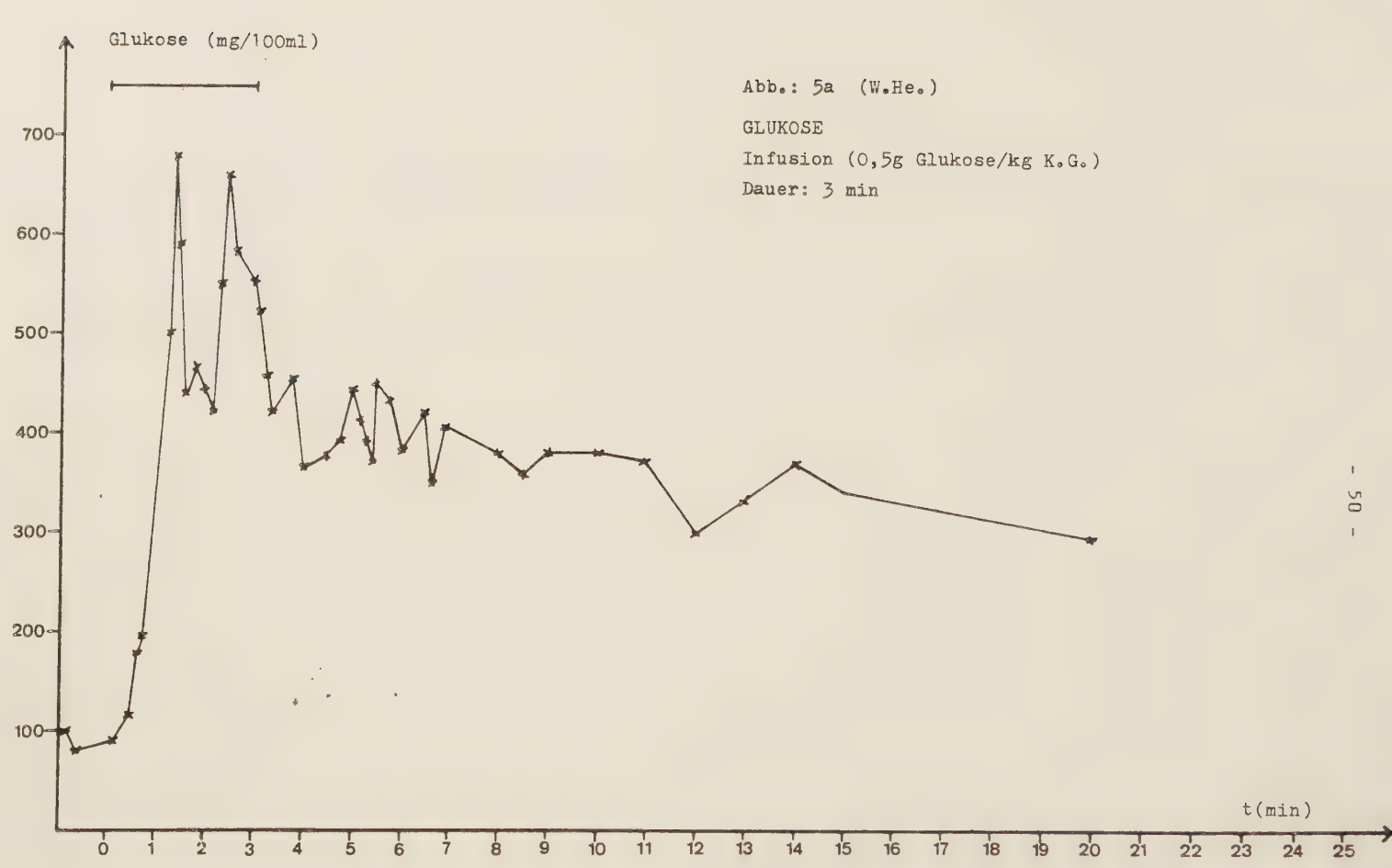


Abb.: 5a (W.He.)

GLUKOSE

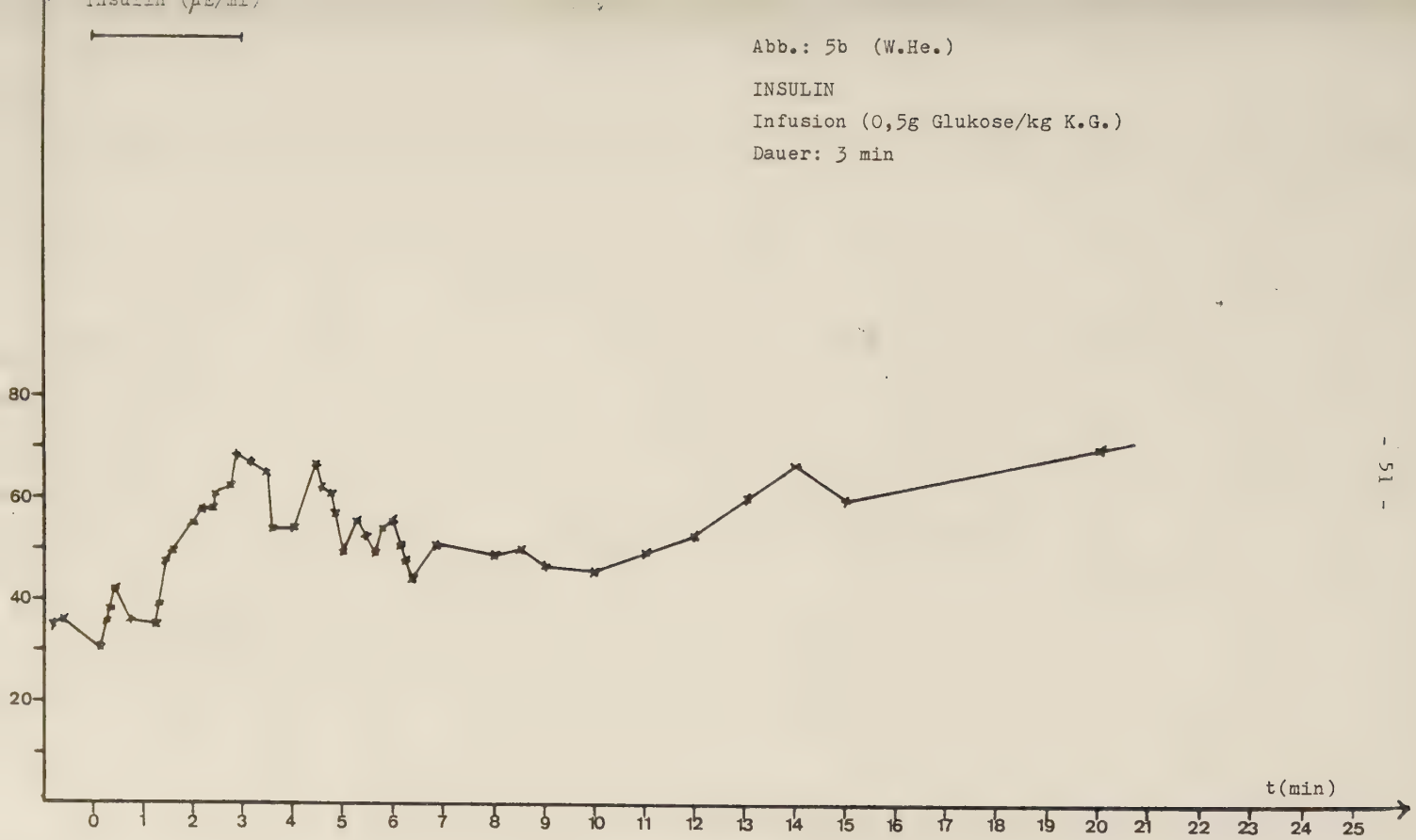
Infusion (0,5g Glukose/kg K.G.)

Dauer: 3 min

Insulin (µE/ml)

Abb.: 5b (W.He.)

INSULIN
Infusion (0,5g Glukose/kg K.G.)
Dauer: 3 min



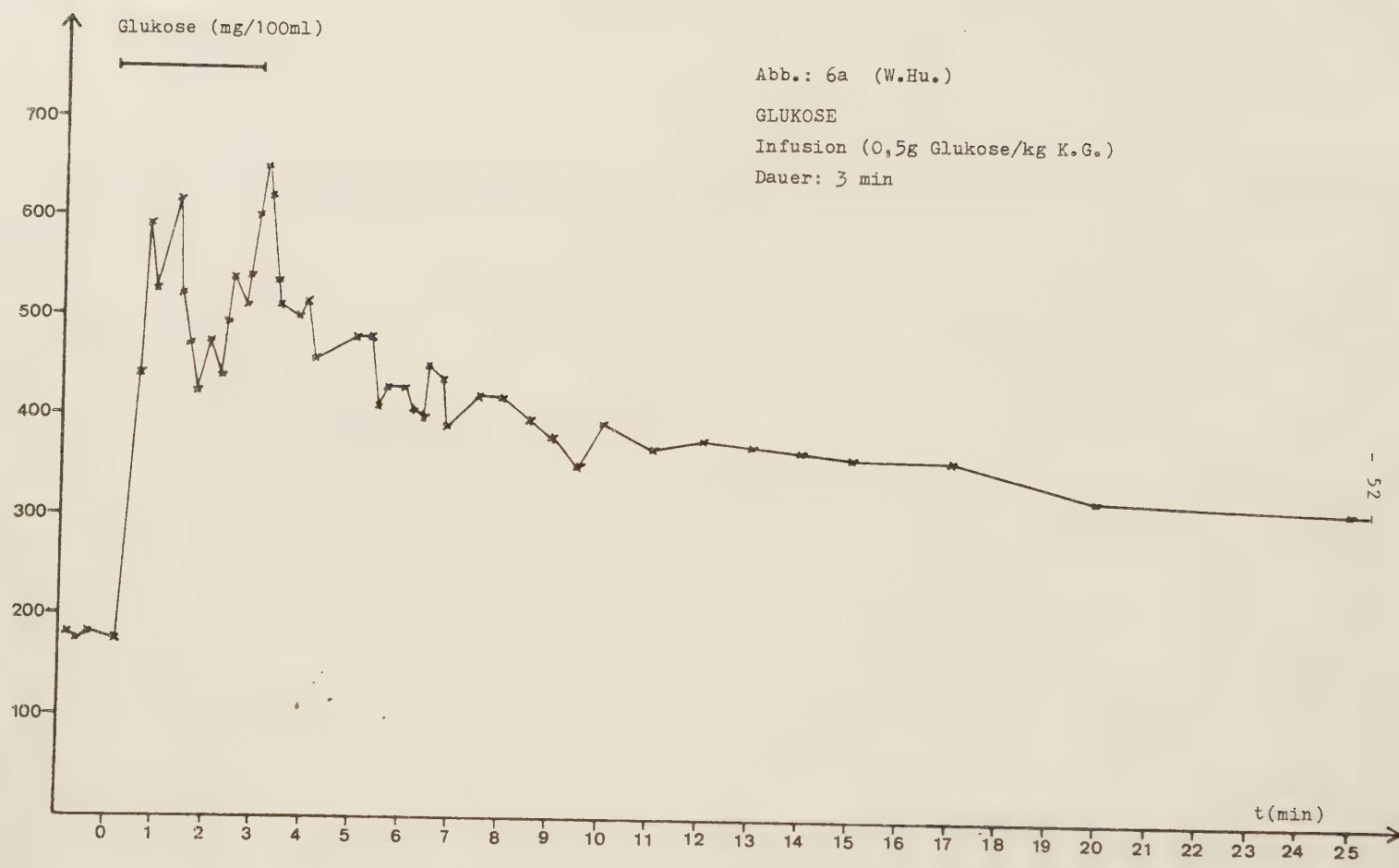


Abb.: 6a (W.Hu.)

GLUKOSE

Infusion (0,5g Glukose/kg K.G.)

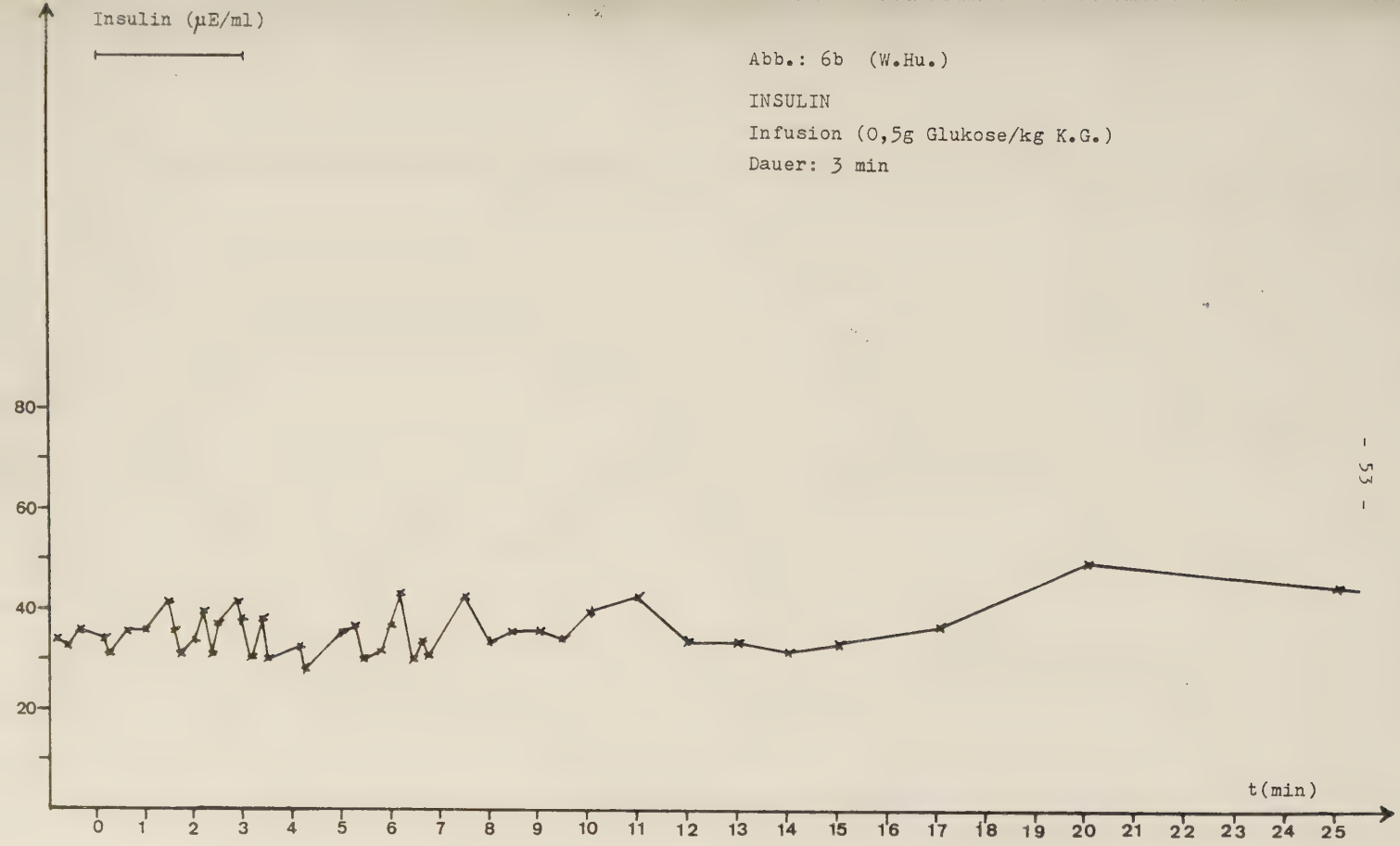
Dauer: 3 min

Abb.: 6b (W.Hu.)

INSULIN

Infusion (0,5g Glukose/kg K.G.)

Dauer: 3 min



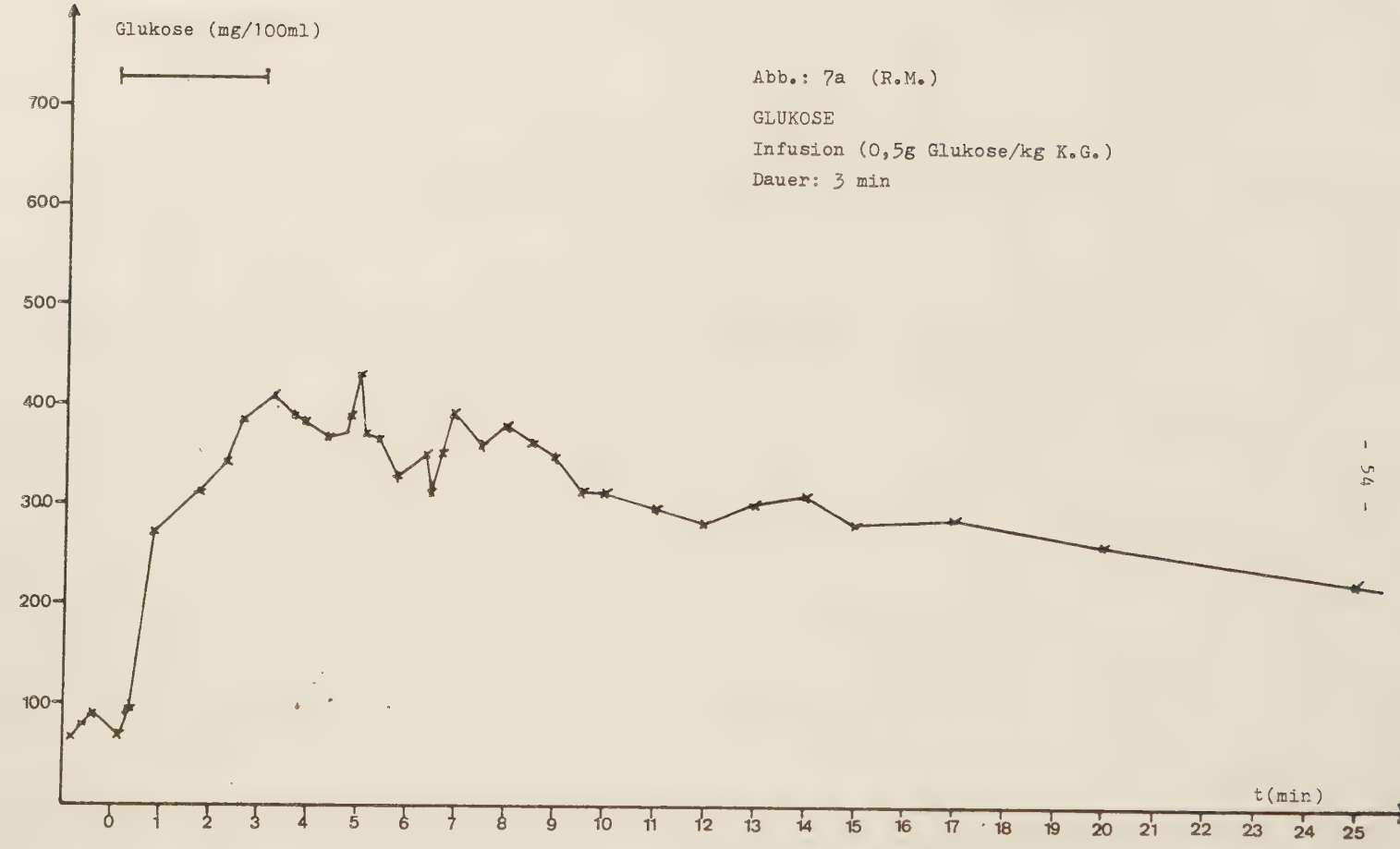


Abb.: 7a (R.M.)

GLUKOSE

Infusion (0,5g Glukose/kg K.G.)

Dauer: 3 min

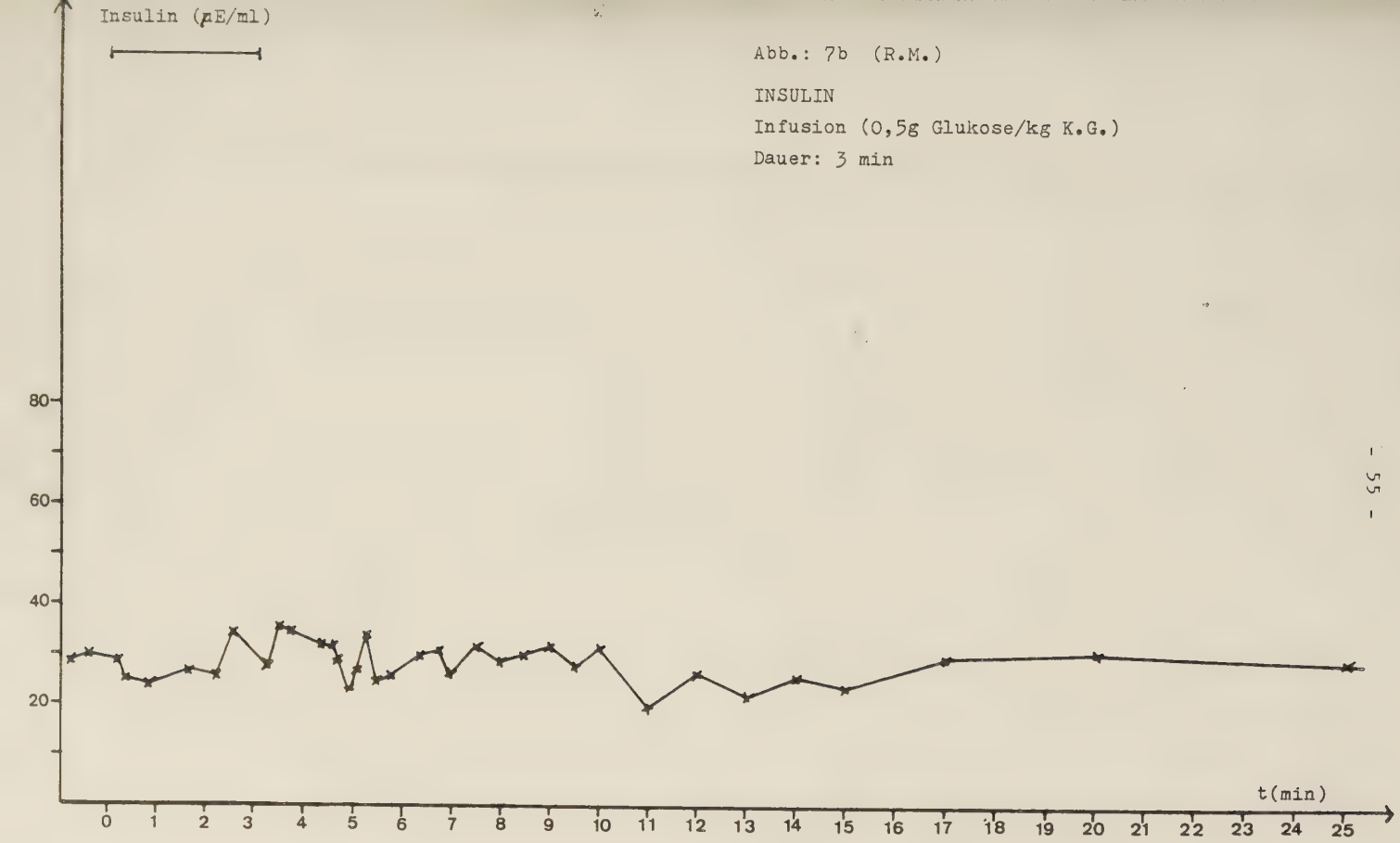


Abb.: 7b (R.M.)

INSULIN

Infusion (0,5g Glukose/kg K.G.)

Dauer: 3 min

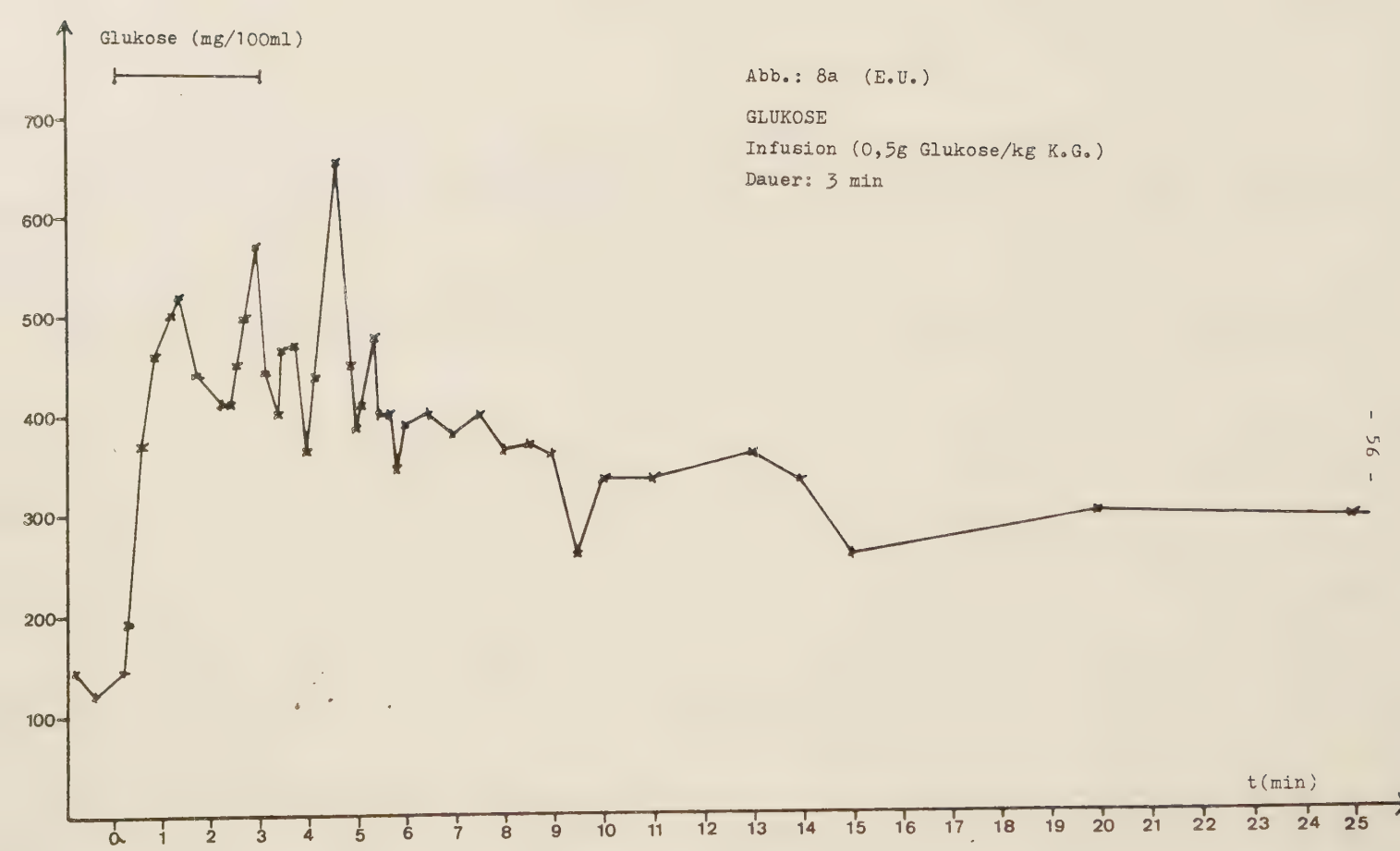


Abb.: 8a (E.U.)

GLUKOSE

Infusion (0,5g Glukose/kg K.G.)

Dauer: 3 min

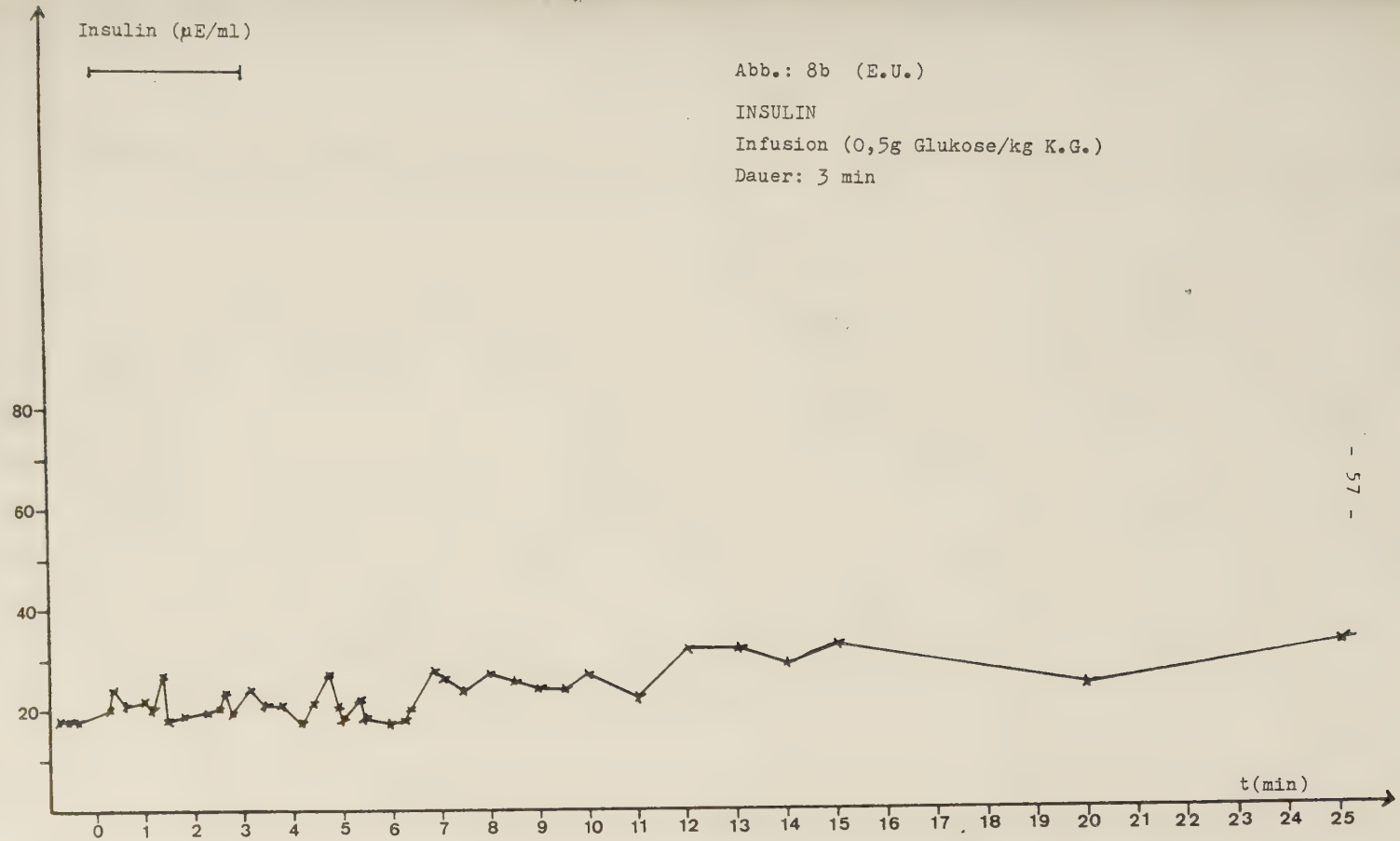


Abb.: 8b (E.U.)

INSULIN

Infusion (0,5g Glukose/kg K.G.)

Dauer: 3 min

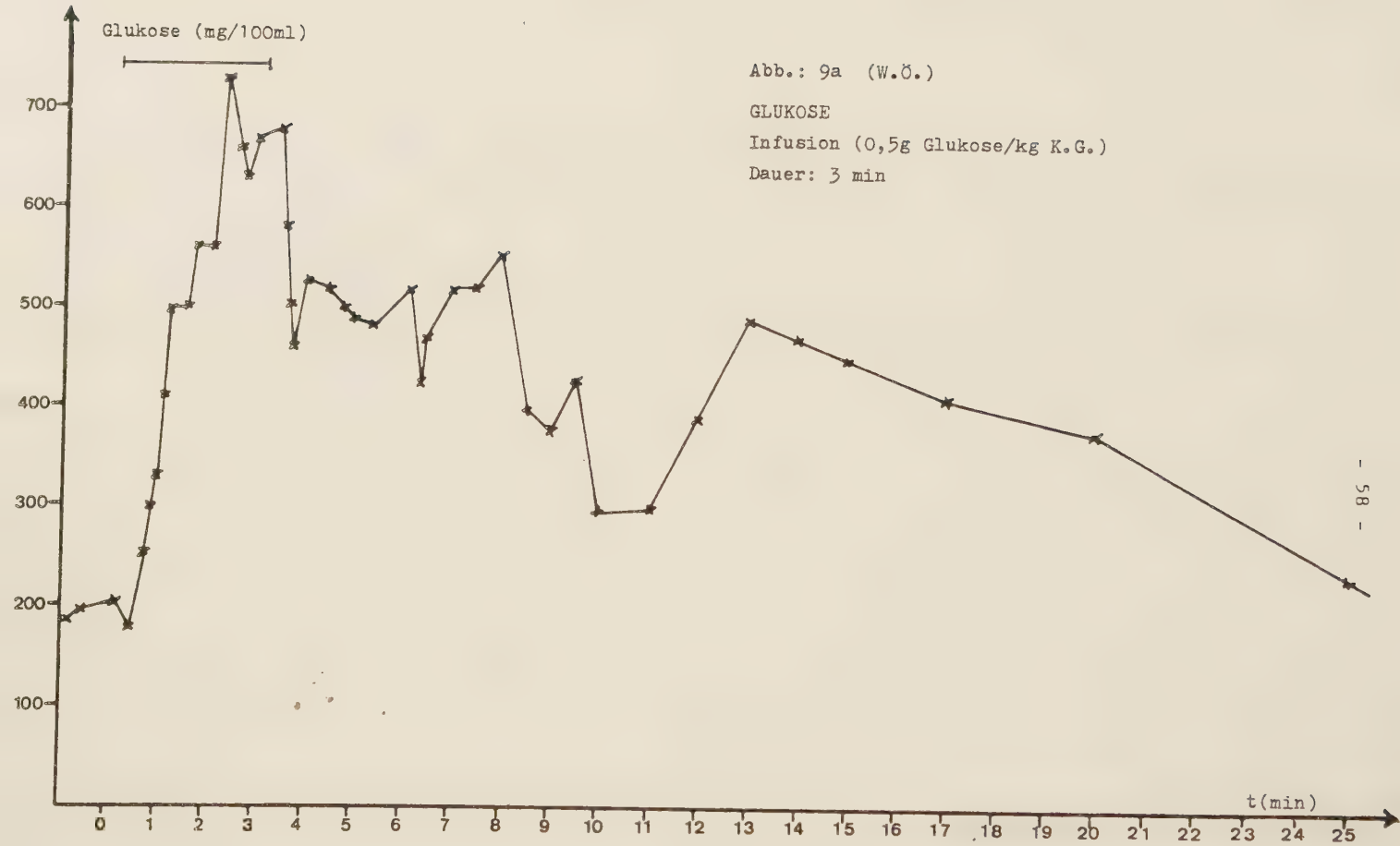


Abb.: 9a (W.Ö.)

GLUKOSE

Infusion (0,5g Glukose/kg K.G.)

Dauer: 3 min

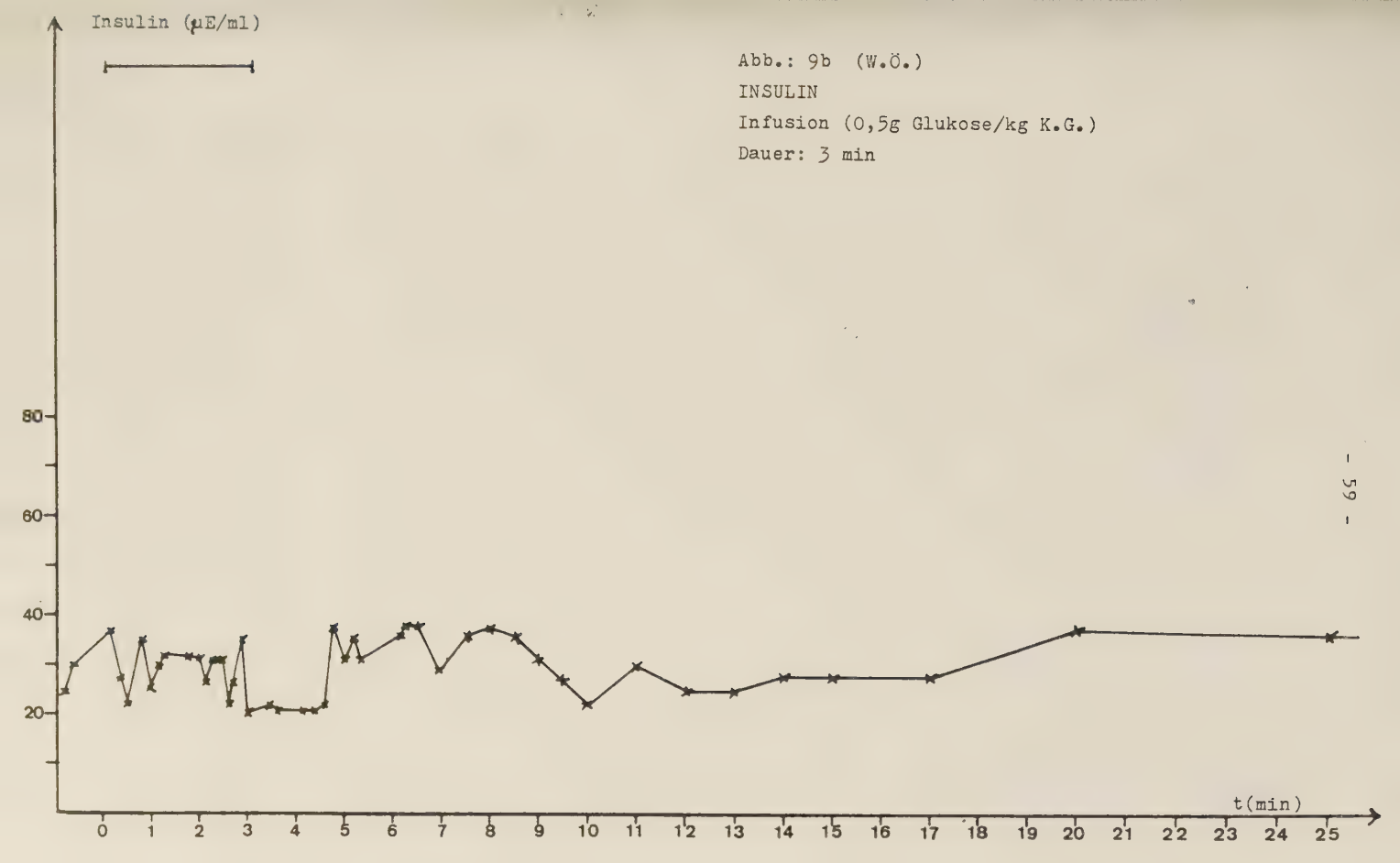


Abb.: 9b (W.Ö.)
INSULIN
Infusion (0,5g Glukose/kg K.G.)
Dauer: 3 min

E) DISKUSSION

Eine Vielzahl von Untersuchungen beschreibt das Verhalten des Seruminsulinspiegels beim Menschen nach einem Reiz auf die B-Zelle. Die Seruminsulinwerte wurden bei diesen Versuchen vorwiegend im venösen Blut bestimmt (Kanazawa, et al., 1966, Kanazawa, 1968; Cerasi und Luft, 1967; Blackard und Nelson, 1970; Cerasi und Luft, 1963; Simpson et al., 1968). Untersuchungen am isolierten perfundierten Rattenpankreas zeigen (Curry et al., 1968; Lee et al., 1970), daß es zunächst zu einer sehr schnellen Insulinfreisetzung von vermutlich präformiertem Insulin kommt. Dieser frühen Phase folgt eine langsamere kontinuierliche Insulinabgabe. BLACKARD und NELSON (1970) erhielten bei Versuchen nach Katheterisierung der Pfortader am Menschen praktisch die gleichen Ergebnisse wie GRODSKY et al. (1963) am perfundierten Rattenpankreas. Bei Messungen der Insulinspiegel aus dem venösen Blut einer peripheren Vene konnten diese Verläufe nicht beobachtet werden. Messungen der Insulinkonzentration im peripheren Blut sind von der Tatsache belastet, daß bereits nach einer Leberpassage etwa die Hälfte des aus dem Pankreas freigesetzten Insulins aus dem Portalvenenblut eliminiert wird. Bei Messungen im arteriellen Blut wird nur das Insulin erfaßt, das von der Leber in die untere Hohlvene abgegeben wird. Die Insulinspiegel im arteriellen Blut sind niedriger als die Spiegel im portalvenösen Blut. Wie METZ (1960) gezeigt hat, besteht jedoch eine gute Korrelation bezüglich der Konzentrationsänderungen des Insulins nach β-zytotropem Reiz in der Pfortader und im arteriellen Blut.

Auch die Glukosespiegel im arteriellen, venösen und kapillären Blut unterscheiden sich voneinander. Bei Untersuchungen, die SILVERSTONE und Mitarbeiter (1957) führten, lagen die Blutzuckernüchternwerte im arteriellen Blut um 9 mg/dl, die nach Belastung gemessenen Blutzuckerwerte sogar um 30 - 40 mg/dl höher als im venösen Blut.

Um möglichst genaue Aussagen über den Verlauf der Insulinkurven nach Glukosegabe zu erhalten, ist es notwendig den Ort der Blutentnahme so pankreasnah wie möglich zu wählen. Bei den eigenen Untersuchungen zur Bestimmung von Glukose- und Insulinspiegel nach kontinuierlicher intravenöser Glukosegabe über drei Minuten entschieden wir uns deshalb zur Blutentnahme aus einer peripheren Arterie (A.brachialis). Dies ermöglichte es bei raschem Wechsel der Probengläser (Entnahmeintervall 8 Sekunden) rasche Konzentrationsänderungen der Insulinspiegel wie sie in der "frühen Phase" ablaufen zu erfassen. Besonders diese frühe Phase der Insulinfreisetzung ist von entscheidender Bedeutung in der Diabetesforschung.
Wir haben sowohl bei den drei stoffwechselgesunden männlichen Normalpersonen als auch bei den drei Patienten mit einem Diabetes mellitus und drei weiteren Patienten mit einem Diabetes mellitus und einer klinisch gesicherten chronischen Pankreatitis jeweils die Arteria brachialis punktiert, und am kontralateralen Arm 0,5 g Glukose/kg Körpergewicht über drei Minuten intravenös injiziert. Unmittelbar mit Beginn der Glukoseinfusion wurden kontinuierlich die arteriellen Insulin- und Glukosespiegel gemessen bis zum Zeitpunkt 30 Minuten. Jeder dieser Meßwerte entspricht einer Sammelperiode von acht Sekunden. Nach sechs Minuten wurden die Abstände vergrößert. Die während der ersten Minute gemessenen Insulinspiegel übersteigen zunächst die Ausgangswerte nicht. Gegen Ende der ersten Minute bzw. einige Sekunden Später kommt es bei den Normalpersonen zu einem steilen Anstieg der arteriellen Insulinspiegel. Dieser Anstieg entspricht der Freisetzung von vermutlich präformiertem Insulin in die Vena cava inferior.

Aus der Kreislaufphysiologie ist bekannt, daß ein intravenös injizierter Farbstoff zwischen 6 und 10 Sekunden nach der Injektion im arteriellen Blut nachweisbar wird. Dies ist die sog. Erscheinungszeit. Aus der Kinetik der frühen Phase der Insulinfreisetzung beim Menschen wissen wir, daß die Insulinspiegel nach dem Erreichen eines Gipfels gemäß einer Exponentialfunktion erster Ordnung abfallen. Bei allen

weiteren Berechnungen gingen wir von der Annahme aus, daß die Insulinfreisetzung in die Vena cava inferior mit einer zu vernachlässigenden Injektionszeit, also als Bolus, erfolgt. Erfolgt die Insulinabgabe tatsächlich als Bolus, dann ist es möglich durch Rückwärtsextrapolation der Eliminationskurve ($y_t = y_0 \cdot e^{-k \cdot t}$) zum Zeitpunkt der raschen Abgabe - aus praktischen Gründen haben wir eine Erscheinungszeit von acht Sekunden gewählt - eine Anfangskonzentration zu ermitteln. Diese Anfangskonzentration würde das rasch abgegebene Insulin dann erreichen, wenn nicht gleichzeitig mit der Abgabe die Elimination einsetzen würde. Wie DÖRFLER et al. (1974) zeigen konnten, verteilt sich diese Anfangskonzentration in einem Raum, der als primärer Verteilungsraum bezeichnet wird. Dieser primäre Verteilungsraum stellt lediglich eine mathematische Größe dar, ist jedoch nicht mit dem Plasmavolumen gleichzusetzen.

Bei Untersuchungen mit exogen zugeführtem Insulin wurde diese rein mathematische Größe mittels Division der verabreichten Insulinmenge durch die Insulinkonzentration bei Injektionsbeginn bestimmt (Dörfler et al., 1974). Die mittleren Werte für den primären Verteilungsraum lagen dabei bei 1,13 l/m^2 Körperoberfläche. Multipliziert man diese rechnerische Größe mit der durch Rückwärtsextrapolation erhaltenen Anfangskonzentration, so erhält man eine in Mikroeinheiten zu messende Insulinmenge.
Bei semilogarithmischer Darstellung der gemessenen Insulinspiegel (jeweils nach Abzug der Nüchternwerte) läßt sich spätestens zwei Minuten nach bolusartiger Injektion von Fremdinsulin ein Abfall der Insulinspiegel nach einer Exponentialfunktion erster Ordnung vermuten: $y_t = y_0 \cdot e^{-k \cdot t}$ (Dost, 1968). Die Steigung k für exogen zugeführtes Insulin beträgt im Mittel 0,009 $sec.^{-1}$; diese Steigung k als Maß für den Abfall der Insulinkonzentration legten wir auch bei unseren Untersuchungen mit endogen freigesetztem Insulin zugrunde. Den Zeitpunkt (t) wählten wir drei Minuten nach Beginn der Insulinfreisetzung, die Insulinkonzentration zum Zeitpunkt t ($=y_t$) setzten wir in obige Gleichung ein und erhielten so durch Rückwärtsextrapola-

tion die Anfangskonzentration y_0. Multipliziert man diese mit dem Wert für den primären Verteilungsraum, so erhält man die in die Vena cava inferior bolusartig freigesetzte Insulinmenge in Mikroeinheiten.

Eine von KONRAD et al. (1953) beschriebene Methode zeigt, daß nach gleichmäßiger Verteilung der zugeführten Glukose im Blut, die nur wenige Minuten dauert, bereits die Eliminationsphase beginnt. Sie wird durch die Gleichung $c_t = c_0 \cdot e^{-k \cdot t}$ beschrieben. Analog dem Konzentrationsabfall der arteriellen Insulinspiegel stellt sich bei semilogarithmischer graphischer Darstellung der gemessenen Glukosespiegel eine Gerade dar, deren Steigung k, der sog. k-Wert, wenn man ihn mit 100 multipliziert, ein Maß für die Glukoseelimination aus dem Blut ist.
Da bei unseren Untersuchungen der Beobachtungszeitraum maximal 30 Minuten betrug, verwendeten wir zur Ermittlung des k-Wertes die Glukosekonzentration zwischen der 6. und 30. Minute.

Nun zu unseren Ergebnissen bei Patienten mit gesicherter chronischer Pankreatitis und Diabetes mellitus im Vergleich zu Patienten mit Diabetes mellitus. Zur Bestimmung der Normalwerte haben wir zusätzlich drei stoffwechselgesunde Personen untersucht.

Bezüglich der Insulinkonzentrationen im Nüchternzustand fanden wir keinen Unterschied zwischen den Normalpersonen und den Patienten mit Diabetes mellitus bzw. mit Diabetes mellitus und chronischer Pankreatitis. KELLER und Mitarbeiter (1965) beschrieben bei Untersuchungen mit Patienten mit chronischer Pankreatitis und Diabetes mellitus ebenfalls normale oder sogar erhöhte Insulin-Nüchternkonzentration.
Bei den stoffwechselgesunden Normalpersonen konnte mittels der oben beschriebenen Methode eine in der frühen Phase freigesetzte Insulinmenge von 0,44 - 0,64 Einheiten

errechnet werden. Diese Werte stimmen mit den bereits von DÖRFLER et al. (1977) bei Normalpersonen ermittelten Werte für die Insulinfreisetzung nach Sulfonylharnstoffgabe überein. Die k-Werte unserer gesunden Versuchspersonen schwankten zwischen 0,0025 und 0,0058 $sec.^{-1}$. Betrachten wir die Konzentrationsabläufe der Insulinspiegel bei unseren stoffwechselkranken Probanden, so stellen wir fest, daß bei fünf Patienten überhaupt kein Anstieg der Insulinspiegel in der frühen Phase zu beobachten war, und somit auch keine quantitative Berechnung möglich war. Lediglich bei einem Patienten (W.He.) mit einem Diabetes mellitus, der allein durch entsprechende Diabeteskost eingestellt war, zeigte sich ein, wenn auch gegenüber den Normalpersonen verminderter, deutlicher Anstieg der Insulinspiegel in der frühen Phase. Der Anstiegsbeginn der Insulinfreisetzung verhielt sich wie bei den Normalpersonen, die errechnete bolusartige Insulinfreisetzung lag bei 0,39 Einheiten, der k-Wert bei 0,0037 $sec.^{-1}$.

Auffallenderweise ergab sich bei drei der fünf Patienten, bei denen in der frühen Phase keinerlei Insulinanstieg zu verzeichnen war sowie bei dem Patienten W.He., ein Anstieg der Insulinspiegel in der späten Phase. Die Insulinkonzentrationen lagen bei diesen Patienten zwischen der 20. und 30. Minute um 8 - 28 µE/ml über den Basalspiegeln. Bei den Normalpersonen lagen die entsprechenden Werte zwischen 12 und 32 µE/ml. Würde man also nur die Insulinspiegel in dieser späten Phase betrachten, so käme man zu der Ansicht, daß zwischen den Normalpersonen und stoffwechselkranken Probanden kein wesentlicher Unterschied besteht.

Bei zwei Patienten (L.H. und R.M.) ist auch in der späten Phase keinerlei Anstieg der Insulinwerte zu beobachten.

Die Glukose-Nüchternspiegel unterscheiden sich ähnlich wie die initialen Insulinspiegel kaum voneinander. Die Nüchternblutzuckerwerte betrugen im Mittel 108 mg/dl, drei Patienten (W.Hu., E.U. und W.Ö.) lagen deutlich

über diesem Mittelwert (zwischen 130 und 185 mg/dl). Auch bei den Erscheinungszeiten und Gipfelzeiten von Glukose finden wir bei den einzelnen Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Die Erscheinungszeit für Glukose lag im Mittel bei 42 Sekunden, die Gipfelzeit für Glukose ist im Mittel nach 185 Sekunden erreicht (s.Tabelle III).

Die maximalen Glukosespiegel liegen in der Gruppe der Normalpersonen zwischen 400 und 620 mg/dl, bei den Patienten mit Diabetes mellitus zwischen 600 und 650 mg/dl und bei den Probanden mit chronischer Pankreatitis und Diabetes mellitus in einem Bereich von 410 - 730 mg/dl. Deutliche Unterschiede zwischen den drei Probandengruppen bestehen bei dem nach 30 Minuten gemessenen Blutzuckerwerten, die Glukosewerte der Stoffwechselgesunden liegen im Mittel nach dieser Zeit bei 160 mg/dl, die Gruppe der Diabetiker weist mittlere Werte von 250 mg/dl auf und bei der letzten Gruppe ergibt sich ein mittlerer Blutzuckerwert von 303 mg/dl. Dieser verminderte Abbau von Glukose drückt sich auch im Glukose-Assimilationskoeffizienten k aus, dessen Wert bei den Normalpersonen zwischen 3,21 und 4,07 $sec.^{-1}$ liegt, in der Gruppe der Diabetiker zwischen 1,26 und 1,78 $sec.^{-1}$ und in der Gruppe der Patienten mit Diabetes mellitus und chronischer Pankreatitis zwischen 1,20 und 1,82 $sec.^{-1}$. Somit ergeben sich nahezu identische Werte für den Glukose-Assimilationskoeffizienten in den beiden letztgenannten Patientengruppen.

Zieht man das Fazit aus den oben geschilderten Fakten, so kommt man zu folgendem Ergebnis:
Bezüglich der Nüchterninsulinspiegel besteht kein Unterschied zwischen den Normalpersonen und den sechs stoffwechselkranken Probanden.
Bei den Normalpersonen war erwartungsgemäß ein deutlicher Anstieg der Insulinkonzentration in der frühen

Phase nach Glukoseinjektion zu beobachten. Bei dem Patienten W.He. mit einem diätetisch eingestellten Diabetes mellitus zeigte sich ebenfalls ein Anstieg der Insulinspiegel, der Insulinspitzenwert war jedoch gegenüber den Normalpersonen erniedrigt. Bei den zwei Patienten mit einem Diabetes mellitus sowie den drei weiteren Patienten mit einem Diabetes mellitus und einer chronischer Pankreatitis zeigte sich keine meßbare Zunahme der Insulinkonzentration nach Glukosegabe. Drei dieser Patienten, bei denen die frühe Phase der Insulinfreisetzung völlig fehlt, sowie bei dem Patienten W.He. mit einem diätetisch eingestellten Diabetes mellitus fällt in der Spätphase (zwischen 20. und 30. Versuchsminute) ein signifikant meßbarer Anstieg der Insulinkonzentration über den Basalspiegel hinaus auf.

Die Glukosenüchternwerte lagen bei drei Patienten in einem deutlich pathologischen Bereich (130 - 185 mg/dl), bei den restlichen sechs Probanden fanden wir normale Nüchternblutzuckerspiegel.
Nach intravenöser Glukoseinjektion kam es zu einem raschen und steilen Anstieg der Glukosespiegel, das Maximum war im Mittel nach 185 Sekunden nach Infusionsbeginn erreicht, danach erfolgte ein kontinuierliches Absinken der Blutzuckerspiegel. Das Verhalten der Glukosespiegel war bei den Patienten mit Diabetes mellitus sowie bei den Patienten mit Diabetes mellitus und chronischer Pankreatitis nahezu identisch. Im Vergleich mit den Normalpersonen zeigt sich jedoch, daß die Glukoseelimination aus dem Blut bei den beiden Patientengruppen erheblich vermindert ist, die Glukose-Assimilationskoeffizienten der beiden letztgenannten Gruppen zeigen nur eine geringe Schwankungsbreite, sind jedoch deutlich niedriger als die Assimilationskoeffizienten der Gruppe der Normalpersonen. Entsprechend waren auch die Blutzuckerwerte nach 30 Minuten noch immer deutlich erhöht.

Ein entscheidender Unterschied im Verhalten der Insulin- und Glukosespiegel bei den Patienten mit Diabetes mellitus und den Patienten mit Diabetes mellitus und zusätzlich noch einer klinisch gesicherten chronischen Pankreatitis war somit nicht zu beobachten. Bei den fünf Patienten, welche in der frühen Phase der Insulinfreisetzung keinen signifikanten Anstieg der Insulinspiegel zeigten, ließ sich der Diabetes mellitus mit einem Sulfonylharnstoffpräparat gut einstellen. Demzufolge liegt bei diesen Patienten zum einen ein echter Insulinmangel, bedingt durch eine primäre Schädigung der B-Zellen vor .

F) ZUSAMMENFASSUNG

In einer kurzen Literaturzusammenstellung wurde versucht, das Krankheitsbild der chronischen Pankreatitis genauer darzustellen. Dabei wurde auf die Ätiologie sowie auf diagnostische Verfahren und Therapiemöglichkeiten der chronischen Pankreatitis näher eingegangen.
In den eigenen Untersuchungen infundierten wir drei stoffwechselgesunden, freiwilligen Normalpersonen, drei Patienten mit Diabetes mellitus sowie drei weiteren Patienten mit Diabetes mellitus und einer klinisch gesicherten chronischen Pankreatitis Glukose in einer Dosis von 0,5 g/kg Körpergewicht über drei Minuten. Die Untersuchungen fanden nach achtstündiger Nahrungskarenz statt. Zur Bestimmung der arteriellen Glukose- und Insulinspiegel wurde die Arteria brachialis punktiert, dabei erfolgte alle acht Sekunden ein Wechsel der Vorlage. Durch die kontinuierliche arterielle Blutentnahme konnten Konzentrationsänderungen der Insulin- und Glukosespiegel gut erfaßt und der zeitliche Ablauf genau analysiert werden.
Bei den stoffwechselgesunden Probanden kam es nach intravenöser Glukosegabe erwartungsgemäß nach dem Ende der ersten Minute zu einem raschen steilen Anstieg der arteriellen Insulinspiegel. Bei einem Patienten mit einem diätetisch eingestellten Diabetes mellitus war ähnlich wie bei den stoffwechselgesunden Probanden ein Anstieg der Insulinkonzentration zu beobachten, die Spitzenwerte waren jedoch erniedrigt.
Weitere zwei Patienten mit einem Diabetes mellitus sowie drei Patienten mit einem Diabetes mellitus und einer chronischen Pankreatitis (der Diabetes mellitus war jeweils mit einem Sulfonylharnstoffpräparat eingestellt) zeigen nach Glukoseinjektion keinerlei Anstieg der arteriellen Insulinspiegel in der frühen Phase.
In Bezug auf das Verhalten der arteriellen Insulin- und Glukosespiegel war zwischen den Patienten mit einem Diabetes mellitus und den Patienten, bei denen zusätzlich zum Diabetes mellitus noch eine chronische Pankreatitis

bestand, kein wesentlicher Unterschied zu beobachten. Die Glukoseelimination ausgedrückt durch den Glukose-Assimilationskoeffizienten war bei den stoffwechselkranken Probanden ausnahmslos deutlich vermindert.

LITERATURVERZEICHNIS

Amman, R., Akorbrantz, A., Dehyle, P., Hahnloser, P., Larsiader, F., Wellauer, J.:
Diagnose und Therapie der chronischen Pankreatitis.
Dtsch. Med. Wochenschrift 99, 2057 (1974)

Amman, R.:
Diagnose und Differentialdiagnose der Pankreatitis - klinisch biochemische Verlaufsprofile und endoskopische retrograde Pankreaticographie.
Leber, Magen, Darm 6, 217 (1976)

Amman, R., Sulser, H.:
Die senile chronische Pankreatitis - eine nosolog. Einheit.
Schweiz. Med. Wochenschrift 106, 429 (1976)

Amman, R.:
Die idiopathische "juvenile" chronische Pankreatitis.
Dtsch. Med. Wochenschrift 101, 1789 (1976)

Arvanitakis, C., Cooke, A.R.:
Diagnostic tests of exocrine pancreatic function und disease.
Gastroenterology 74, 932 (1978)

Arch. int. Pharmacondyn. 93, 277 (1953)

Becker, V.:
Pathogenese und pathologische Anatomie der chronischen Pankreatitis.
Schweiz. Med. Wochenschrift 100, 1194-1200 (1970)

Becker, V.:
Bauchspeicheldrüse
In Doerr, Seifert, Kehlinger: Spezielle patholog. Anatomie Band 6, Springer Verlag (1973)

Blackard, W.G., Nelson, N.C.:
Portal and peripheral vein immunoreactive insulin concentration before and after glucose infusion.
Diabetes 19, 302-206 (1970)

Böcker, W., Seifert, G.:
Zur Pathologie der Alkohol-Pankreatitis.
Dtsch. Med. Wochenschrift 97, 803 (1972)

Bode, J.Ch.:
Gallesekretion und Entleerungsfunktion der Gallenblase.
In: Gallenblase - Pankreas von Boecker, W. (Hrsg) Stuttgart: Thieme 1975

Catt, K.J., G.W. Tregear:
Solid-phase radioimmunoassay in antibody-coated tubes
Sience 158, 1570 (1967)

Cerasi, E., Luft, R.:
Plasma insulin response to sustained hyperglykämia induced by glucose infusion to human subjects.
Lancet 28, 1359-1361 (1963)

Cerasi, E., Luft, R.:
Further studies on healthy subjects with low and high insulin response to glucose infusion.
Acta endocrinologica 55, 305 (1967)

Cerasi, E., Luft, R.:
The plasma insulin response to glucose infusion in healthy subjects and in diabetes mellitus
Acta endocrinologica (Copenh) 55, 278-304 (1967)

Cerasi, E., Luft, R., Efendic, S.:
Decreased sensitivity of the pancreatic beta cells to glucose in prediabetic and diabetic subjects.
Diabetes 21, 224-243 (1972)

Conrad, V., Franckson, J.R., Bastenic, P.A., Kerstens, J., Kovacs, L.:
Etude critique du triangle d´hyperglycémie intravenieux chez l´homme normale et determinatron d´un coefficient d´ assimilation glucidique

Cotton, P.B.:
Research techniques in endoscopic retrograde cholangio-pancreatography (ERCP).
Klin. Gastroenterology 7, 667 (1978)

Creutzfeld , W., Fehr, H., Schmidt, H.:
Verlaufsbeobachtungen und diagnostische Verfahren bei der chron. rez. und chron. Pankreatitis.
Schweiz. Med. Wochenschrift 100, Nr. 28 (1970)

Curry, D.L., Bennett, L.L. and Grodsky, G.M.:
Dynamics of insulin secretion by the perfused rat pancreas.
Endocrinology 83, 572-584 (1968)

Dörfler, H., Wolfram, G., Zöllner, N.:
The early phase of insulin release in man - a new method of quantitative analysis.
Res. exp. Med. 171, 229-241

Dörfler, H., Wolfram, G., Zöllner, N.:
Primärer Verteilungsraum und Plasmahalbwertszeit von intravenös verabreichtem Insulin.
Verh. dtsch. Gesell. Inn. Med. 79, 1208 (1974)

Dost, F.H.:
Grundlagen der Pharmakokinetik.
Thieme, Stuttgart 1968

Dürr, H.K., Otte, M., Forell, M.M. Bode, J.Ch.:
Kontrollierte Studie zur diagnost.Wertigkeit der Chymotrypsin-bestimmung im Stuhl.
Verh. Dtsch. Gesell. Inn. Med. 80, 546 (1974)

Dürr, H.K.:
Alkoholschädigung des Pankreas.
Internist 19, 123 (1978)

Dupré, J.:
An intestinal hormon affecting glucose disposal in man.
Lancet 2, 672-673 (1964)

Dupré, J.:
the entero-insular axis and the metabolic effects of gastro-entero-pancreatic polypeptids.
In Creutzfeld, W. (Ed.): Gastrointestinal hormones
Clinics in Gastroenterology, Vol 9, 711
(Saunders: London-Philadelphia-Toronto 1980)

Ebert, R., Creutzfeldt, W.:
Reversal of impaired GIP and insulin secretion in patients with pancreatogenic steatorrhoen following enzyme substitution.
Diabetologia 19, 198-204 (1980)

Förster, H., Mehnert, A.:
Kohlehydratstoffwechsel.
In Klinische Pathophysiologie, Siegenthaler Walter (Hrsg.)
2. überarbeitete Auflage S. 55-67
G.Thieme Verlag. Stuttgart (1973)

Forell, M.M.:
Diagnost. Vorgehen bei chronischer Pankreatitis unter Berücksichtigung der Aussagekraft der einzelnen Methoden.
Internist 20, 360-366 (1979)

Forell, M.M., Lehnert, P.:
Gallenwege und endokrines Pankreas.
In Klinische Pathophysiologie, Siegenthaler Walter (Hrsg.)
4. Auflage
G.Thieme Verlag, Stuttgart (1979)

Gall, F.P., Gebhardt, Ch., Zirngibl, H.:
Chronische Pankreatitis.
Fortschritte der Medizin 99, 1963-2014 (1981)

Gebauer, A., Scherer, U.:
Differentialindikation für die Computertomographie und die Ultraschalluntersuchung.
Internist 19, 569 (1978)

Grodsky, G.M., Batt, A.A., Bennett, L.L., Valla, C., Mc Williams, N.B., Smith, D.F.:
Effects of carcohydrates on secretion of insulin from isolated rat pancreas.
American. J. Physiol. 205, 638, 644 (1963)

Hales, C.N., Randle, P.J.:
Immunoassay of insulin with insulin antibody precipitate.
Biochem. J. 88, 137 (1963)

Hollender, L.F., Marrie, A., Alexion, D.:
Die chirurg. Behandlung der chronischen Pankreatitis.
5. Hannover´sches Seminar für Gastroenterologie, Mai 1978

Hübner, K.:
Patholog.-anatom. Übersicht der Pankreaserkrankungen.
Therapiewoche 28, 6876 (1978)

Joffe, B.I., Banks, S., Marks, J.N.:
Hypoglycaemie in pancreatitis.
Lancet I, 1038 (1968)

Kalk, W.J., Vinik, A., Jackson, W.Ph., Banks, S.:
Insulin secretion and pancreatic exocrine function in patients with chronic pancreatitis.
Diabetologia 16, 347-351 (1979)

Kanazawa, Y., Kuzuya, T., Ide, T., Kosaka, K.:
Plasma insulin responses to glucose in femoral, hepatic on pancreatic veins in dog.
Americ. J. Physiol. 211, 442-448 (1966)

Kanazawa, Y., Kuzuya, T., Ide, T.:
Insulin output via the pancreatic vein and plasma insulin response to glucose in dogs.
Americ. J. Physiol. Vol 215, Nr. 3, 620-626 (1968)

Keller, P., Jackson, W.P.U., Banks, S., Marks, J.N.:
Plasma insulin levels in "pancreatic diabetes".
Lancet II, 1211-1213 (1965)

Klapdor, R.:
Der Blutzucker bei Erkrankungen des Pankreas.
Dtsch. Med. Wochenschrift 108, 224 (1983)

Koop, H., Arnold, R., Lankisch, P.G., Creutzfeldt, W.:
Trypsin radioimmunoassay in the diagnosis of chronic pancreatitis.
Communication on the 11th Symposium of the European Pancreatic Club, Zürich (1978)

van de Kramer, J.H., ten Bokkel Huinink, H., Weyers, H.A.:
Rapid method for the defermination of fat in faeces.
J. Biol. chem. 177, 347 (1949)

Kremer, H., Gebauer, A., Scherer, U., Rothe, R., Schierl, W., Lissner, J., Zöllner, N.:
Sonographische und computertomographische Pankreasdiagnostik.
Dtsch. Med. Wochenschrift 104, 159 (1979)

Lacy, P.E., Walker, M.M., Fink, J.:
Perfusion of isolated rat islets in vitro.
Diabetes 21, 987-998 (1972)

Lee, J., Grodsky, G.M., Bennett, L.L., Smith-Leylex, T.P., Craw, O.J.:
Ultrastructure of beta-cells during the dynamic response to glucose and tolbutamide in vitro.
Diabetologia 6, 542-559 (1970)

Lehnert, P.:
Ätiologie und Pathogenese der chronischen Pankreatitis.
Internist 20, 324 (1979)

Linde, J., Nilsson, L., Hison & Barany, F.R.:
Diabetes and hypoglycaemia in chronic pancreatitis.
Scand. J. Gastroenterology 12, 369-373 (1977)

Lutz, H., Petzhold, R., Hofmann, K.P., Rösch, W.:
Ultraschalldiagnostik bei Pankreaserkrankung.
Klin. Wochenschrift 53 (1975)

Malherbe, C., Heller, F., de Gasparo, M., de Hertogh, R.,
Hoet, J.J.:
Insulin response during prolonged glucose infusion.
J. Clin. Endocr. 30, 535-538 (1970)

Marks, I.N., Bank, S.:
The aetiologie, clinical features and diagnosis of pancreatitis
in the South Western Cape.
S. Afr. Med. J. 37, 1039 (1963)

Marks, I.N., Bank, S., Barbezat, G.O.:
Die Alkoholpankreatitis - Ätiologie, klinische Formeln,
Komplikationen.
Leber, Magen, Darm 6, 257 (1976)

Metz, R.:
The effect of blood glucose concentration on insulin output.
Diabetes 9, 89-93 (1960)

Neumayr, A., Peschl, L.:
Zusammenhänge zwischen Gallenblasen- und Pankreaserkrankungen.
In Gallenblase - Pankreas. Boecker, W. (Hrsg.) Stuttgart
Thieme (1975)

Phillip, J.:
Chronische Pankreatitis.
Med. Welt 27, 287-291 (1976)

Porte, D., Pupo, A.A.:
Insulin response to glucose: Evidance for a two pool system in man.
J. Clin. Invest. 48, 2309-2319 (1969)

Raptis, S., Rau, R.M., Schröder, K.E., Hartmann, W., Faulhaber, J.D., Clodi, P.H., Pfeiffer, E.F.:
The role of exocrine pancreas in the stimulation of insulin secretion by intestinal hormones.
Diabetologia 7, 160-167 (1971)

Rösch, W., Lux, G., Riemann, J.F., Hoh, L.:
Chronische Pankreatitis und Nachbarorgane.
Fortsch. Med. 99, 1128-1121 (1981)

Sarles, H., Muratore, R., Sarles J.C., Guien C., Camatte, R.:
Die chronischen Pankreatitiden.
Dtsch. Med. Wochenschrift 87, 125-130 (1962)

Sarles, J.C.:
Chronische alkohol. Pankreatitis.
70. Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. (1964)

Sarles, H.:
Pankcreatitis. Symposium Marseille 1963.
Hrsg. v. H. Sarles, Bibliotheca Gastroenterologica, Fasc. 7
Verlag S.Karger, Basel (1965)

Sarles, H., Sarles, J.C., Camatte, R., Muratore, R., Gaini, M., Guien, C., Pastor, J., Le Roy, F.:
Observations on 205 confirmed cases of acute pancreatitis, recurring pancreatitis and chronic pancreatitis.
Gut 6, 545-559 (1965)

Sarles, H., Lebrenil, G., Tasso, F., Figarella, C., Clemente, F., Devaux, M.A., Fagonde, B., Payan, H.:
A comparison of alcoholic pancreatitis in rat and man.
Gut 12, 377 (1971)

Sarles, H., Gerolami, A.:
Chronic pancreatitis.
In Clinics in Gastroenterology, edited by Howard, W.B.
Saunders, Philadelphia, Penn. (1972)

Sarles, H.:
An international survey on nutrition and pancreatitis.
Digestion 9, 389 (1973)

Sarles, H., Sahel, J., Guien, C., Payan, H., Sarles, J.C.:
Die chronische Pankreatitis.
In Handbuch der Inn. Medizin, Forell, M.M. (Hrsg.)
5. Auflage, Band 3: Verdauungsorgane, Teil 6: Pankreas.
Berlin, Heidelberg, New York, Springer (1976)

Sarles, H., Sahel, J.:
Die chronische Pankreatitis.
In Handbuch der Inn. Medizin, Forell, M.M. (Hrsg.)
Band 3, Teil 6: Pankreas, S.750
Springer, Berlin, New York, Heidelberg (1976)

Sarles, H., Sahel, J.:
Die chronische Pankreatitis.
In Handbuch der Inn. Medizin, Forell, M.M. (Hrsg.)
Band 3, Teil 6: Pankreas, S.815
Springer, Berlin, New York, Heidelberg (1976)

Sarles, H., Cros, R.C., Nocolas, R., Durbex, J.P.:
Quantity of alcohol consumption and risk of chronic pancreatitis.
Scand. J. Gastroenterol. 11 (Suppl. 41), 45 (1976)

Sarles, H., Tiscornia, O., Sahel, J.:
Ätiologie und Pathogenese der chronischen Pankreatitis.
Leber, Magen, Darm 6, 206 (1976).

Schwachmann, H., Diamond, L.K., Oski, F.A., Khaw, K.T.:
The syndrom of pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction.
Pediatrics 65, 645 (1964)

Silverstone, F.A., Brandfonbrenner, M., Shock, N.W., Yiengst, M.J.:
Age differences in the intravenous glucose tolerance test and the response to insulin.
J. Clin. Invest. 36, 504-514 (1957)

Simpson, R.G., Benedetti, A., Grodsky, G.M., Karam, J.H., Forsham, P.H.:
Early phase of insulin release.
Diabetes 17, 684-692 (1968)

Sprague, R.G.:
Diab. mell. associated with chronic relapsing pancreatitis.
Proceedings of the Staff Meeting of the Mayo Clinic 22, 553 (1947)

Streeten, D.H., Gerstein, G.M., Woolfolk, D., Doisy, R.J.:
Measurements of glucose disposal rates in normal and diabetic human subjects after repeated intravenous injections of glucose.
J. Clin. Endocr. and Metab. 24, 761 (1964)

Taylor, R.H., Metz, G.L.:
Changes in serum trypsin produced by endoscopic retrograde cholangiopancreaticography (ERCP).
Communication on the 11th Symposium of the European Pancreatic Club, Zürich (1978)

Vinik, A.J., Jackson, W.P.U.:
Endocrine secretions in chronic pancreatitis.
In Podolsky, S.M., Viswanathan (Ed.), Secondary Diabetes (Raven Press: New York) 165 (1980)

Wanke, M., Goebell, H., Hotz, J., Kaspar, H., Sanner, H., Grözinger, K.H.:
Akute Pankreaserkrankungen.
In Forell, M.M. (Hrsg.) Handbuch der Inn. Medizin Bd. 3, Teil 6, 519 (Springer, Berlin, Heidelberg, New York) (1976)

Erklärung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. N. Zöllner für die gebotene Arbeitsmöglichkeit und bei Herrn Priv. Doz. Dr. H. Dörfler für die tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung meiner Arbeit herzlich bedanken.

Christine Eisenmann

Lebenslauf

Als erste Tochter des Landwirts Dominikus Eisenmann und seiner Ehefrau Karolina, geb. Eggerdinger, wurde ich am 23. Januar 1953 in Freising geboren.

In Haindlfing bei Freising besuchte ich von 1959 bis 1963 die dortige Volksschule. Vom September 1963 bis Juli 1972 besuchte ich das Josef-Hofmiller-Gymnasium in Freising, wo ich im Juni 1972 die Reifeprüfung bestand.

Das Studium der Humanmedizin begann ich im Wintersemester 1972/73 an der Ludwig Maximilians-Universität in München. Dort legte ich im März 1975 die Ärztliche Vorprüfung und im März 1978 den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab. Am 3.Mai 1979 bestand ich den Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und erhielt am 20. Juni 1979 meine Approbation als Arzt.

Vom 1. Dezember 1979 bis zum 15. Februar 1980 arbeitete ich in der Gynäkologischen Privatklinik Dr. v. Weidenbach in München.
Seit dem 1. März 1980 bin ich als Assistenzärztin in der Internen Abteilung des Kreiskrankenhauses Freising beschäftigt.

Freising, im Februar 1984